

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
«Самарский государственный университет»

На правах рукописи

Юдахина Татьяна Сергеевна

**СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И РЕАКЦИОННАЯ
СПОСОБНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
2-АМИНОЭТАНСУЛЬФОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

02.00.03 – органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание научной степени кандидата
химических наук

Научный руководитель:
Д.х.н., проф. П.П. Пурыгин

Самара - 2014

СОДЕРЖАНИЕ

	стр.
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ	6
ВВЕДЕНИЕ	8
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. СИНТЕЗ И ПРИМЕНЕНИЕ 2-АМИНОЭТАНСУЛЬФОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ	12
1.1. Синтез 2-аминоэтансульфоновой кислоты	12
1.2. Биологическая активность 2-аминоэтансульфоновой кислоты	15
1.3. Лекарственные препараты на основе таурина в терапии различных заболеваний	20
1.4. Синтез и фармакологическая активность некоторых производных таурина	23
1.5. Реакционная способность азолидов	38
1.6. Применение азолидов в различных областях медицины и промышленности	40
1.7. Синтез азолидов	44
1.8. Применение азолидов сульфоновых кислот в синтезе	46
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	51
2.1. Синтез азолидов 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты	53
2.2. Квантово-химическое изучение синтеза азолидов 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты на примере имидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты	56
2.3. Квантово-химическое исследование взаимосвязи структуры и реакционной способности азолидов 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты	70
2.4. Исследование гидролитической устойчивости	74

	азолидов 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты	
2.5.	Синтез N-(6-R-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-аминоэтансульфонамидов	76
2.6.	Прогноз спектра биологической активности азолидов 2-фталимидоэтансульфонной кислоты и N-(6-R-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-аминоэтансульфонамидов	84
ГЛАВА 3.	ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	87
3.1.	Реагенты и оборудование	87
3.2.	Исходные вещества для синтеза	88
3.3.	Синтез 2-фталимидоэтансульфоната натрия	88
3.4.	Синтез 2-фталимидоэтансульфонилхлорида	88
3.5.	Синтез 2-фталимидоэтансульфонилфторида	89
3.6.	Синтез 1-триметилсилилимидазола	90
3.7.	Синтез 1-триметилсилил-2-метилимидазола	90
3.8.	Синтез 1-триметилсилил-2-изопропилимидазола	90
3.9.	Синтез 1-триметилсилил-4-метилимидазола	91
3.10.	Синтез 1-триметилсилилбензимидазола	91
3.11.	Синтез 1-триметилсилил-1,2,4-триазола	91
3.12.	Синтез имидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (способ 1)	92
3.13.	Синтез имидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (способ 2)	92
3.14.	Синтез 2-метилимидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (способ 1)	92
3.15.	Синтез 2-метилимидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (способ 2)	93
3.16.	Синтез 2-изопропилимидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (способ 1)	93
3.17.	Синтез 2-изопропилимидазолида	94

	2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (способ 2)	
3.18.	Синтез 4-метилимидазолида	94
	2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (способ 1)	
3.19.	Синтез 4-метилимидазолида	95
	2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (способ 2)	
3.20.	Синтез бензимидазолида	95
	2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (способ 1)	
3.21.	Синтез бензимидазолида	95
	2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (способ 2)	
3.22.	Синтез 1,2,4-триазолида	96
	2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (способ 1)	
3.23.	Синтез 1,2,4-триазолида	96
	2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (способ 2)	
3.24.	Синтез N-(1,3-бензотиазол-2-ил)-2-фталимидо-этансульфонамида	97
3.25.	Синтез N-(6-метил-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-фталимидоэтансульфонамида	97
3.26.	Синтез N-(6-изопропил-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-фталимидоэтансульфонамида	98
3.27.	Синтез N-(6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-фталимидоэтансульфонамида	98
3.28.	Синтез N-(6-нитро-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-фталимидоэтансульфонамида	99
3.29.	Синтез N-(6-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-фталимидоэтансульфонамида	99
3.30.	Синтез N-(6-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-фталимидоэтансульфонамида	100
3.31.	Синтез N-(1,3-бензотиазол-2-ил)-2-аминоэтансульфонамида	100

3.32.	Синтез N-(6-метил-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-амино-имидоэтансульфонамида	100
3.33.	Синтез N-(6-изопропил-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-аминоэтансульфонамида	101
3.34.	Синтез N-(6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-аминоэтансульфонамида	101
3.35.	Синтез N-(6-нитро-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-аминоэтансульфонамида	102
3.36.	Синтез N-(6-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-аминоэтансульфонамида	102
3.37.	Синтез N-(6-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-аминоэтансульфонамида	102
3.38.	Исследование гидролитической устойчивости азолидов 2-фталиимидоэтансульфоновой кислоты	103
	ВЫВОДЫ	104
	СПИСОК БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ИСТОЧНИКОВ	106

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Ac	ацетил
BzImH	бензимидазол
Boc-	<i>трет</i> -бутилкарбоксо-
Cbz-	карбобензоксо-
DAST	диэтиламиносульфотрифторид
Et ₃ N	триэтиламин
Fmoc-	флоренилметоксикарбонил-
For-	формил-
ImH	имидазол
Leu	лейцин
Me	метил
Met	метионин
Ms	мезил (метилсульфонил)
Mur	мурамоил
Mur2Ac	N-ацетилмурамовая кислота
NMDA	<i>N</i> -метил- <i>D</i> -аспартат
THF (ТГФ)	тетрагидрофуран
Tau	таурин
TBAF	тетрабутиламмонийфторид
UDP	уридиндифосфат
Phe	фенилаланин
АД	артериальное давление

ГАМК	γ-аминомасляная кислота
ГМДС	гексаметилдисилазан
ДМФА (DMF)	диметилформамид
ЖТ	желудочковая тахикардия
КАС	катетер – ассоциированный сепсис
КБС	коронарная болезнь сердца
МДГ	малатдегидрогеназа
НАСГ	неалкогольный стеатогепатит
ПКС	пектолитическая активность
РЗК	раствор для закрытия катетера
ССЗ	сердечно - сосудистые заболевания
ТСХ	тонкослойная хроматография
ФЖ	фибрилляция желудочков
ЭС	экстрасистолы

Примечание: в главах, соответствующих литературному обзору и обсуждению результатов, имеют место различные системы нумерации рисунков и схем.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Одно из наиболее интенсивно развивающихся направлений в медицине – создание фармакологических препаратов на основе производных эндогенных метаболитов. В этом отношении несомненный интерес представляет 2-аминоэтансульфоновая кислота (таурин). Учитывая широкий спектр фармакологической активности таурина, предпринимались попытки использования этой аминокислоты при стенокардии, аритмиях, гипертонии и других заболеваниях. Однако применение таурина в клинике встретило неразрешимые трудности, главными из которых являются его слабое проникновение через гематоэнцефалический барьер и быстрая инаktivация в организме. Поэтому большой интерес представляет создание новых оригинальных соединений на основе 2-аминоэтансульфоновой кислоты, обладающих более высокой эффективностью и низкой токсичностью.

С другой стороны, гетероциклические амиды органических и неорганических кислот – азолиды – широко применяются в различных отраслях медицины и промышленности, а также представляют интерес как промежуточные продукты в синтезе амидов и сложных эфиров различных кислот.

Такие гетероциклические соединения, как производные 2-аминобензотиазола, также обладают разнообразной активностью. Наибольшее число этих биологически активных соединений представлено группами веществ, проявляющих противомикробную, фунгицидную, местноанестезирующую, иммунорегулирующую и нейротропную активность. В этом же ряду найдены соединения, проявляющие противовоспалительное и анальгетическое действие.

Таким образом, можно предположить, что производные 2-аминоэтансульфоновой кислоты, замещённые по амино- и сульфоновой группам, могут также проявлять различные виды биологической активности. Поэтому исследование синтеза гетероциклических производных 2-аминоэтан-

сульфоновой кислоты, их структуры и реакционной способности является актуальной проблемой.

Цель работы. Синтез новых производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты и исследование взаимосвязи их структуры и реакционной способности.

Для достижения данной цели решались следующие задачи:

- синтез азолидов 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты;
- проведение квантово-химических расчетов молекул исследуемых соединений и реакции их образования;
- изучение гидролитической устойчивости азолидов 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты;
- синтез не описанных ранее в литературе *N*-(6-*R*-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-фталимидоэтансульфонамидов, *N*-(6-*R*-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-аминоэтансульфонамидов (*R* = H; CH₃; CH(CH₃)₃; OCH₃; NO₂; Cl; Br).

Научная новизна. Получены ранее неизвестные имидазолид, 2-метилмидазолид, 2-изопропилимидазолид, 4-метилимидазолид, бензимидазолид, 1,2,4-триазолид 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты, *N*-(6-*R*-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-фталимидоэтансульфонамиды и *N*-(6-*R*-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-аминоэтансульфонамиды. Впервые квантово-химически изучен механизм синтеза имидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты. Изучена взаимосвязь структуры синтезированных азолидов 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты с их реакционной способностью с помощью методов квантовой химии. Впервые изучена гидролитическая устойчивость азолидов 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты.

Практическая значимость. Впервые синтезированы азолиды 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты и *N*-(6-*R*-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-аминоэтансульфонамиды, для которых сделан прогноз спектра биологической активности. Использование методов квантовой химии при изучении строения и механизма образования данных соединений позволяет в дальнейшем

использовать эти методы с целью определения наиболее целесообразного способа получения заданных продуктов реакции. Исследование реакционной способности синтезированных соединений позволяет подобрать наиболее оптимальные условия осуществления их дальнейших превращений с целью получения других биологически активных веществ.

Основные положения, выносимые на защиту:

- результаты впервые осуществленного синтеза имидазолида, 2-метилимидазолида, 2-изопропилимидазолида, 4-метилимидазолида, бензимидазолида и 1,2,4-триазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты;
- результаты квантово-химического исследования механизма синтеза азолидов 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты на примере имидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты;
- результаты квантово-химического исследования реакционной способности неизвестных ранее азолидов 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты;
- результаты изучения гидролитической устойчивости исследуемых соединений;
- результаты впервые осуществленного синтеза *N*-(6-*R*-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-аминоэтансульфонамидов ($R = H; CH_3; CH(CH_3)_3; OCH_3; NO_2; Cl; Br$).

Апробация работы. Основные результаты диссертации докладывались (и/или были отражены в виде тезисов и материалов) на: III Международной молодежной научно-практической конференции «Коршуновские чтения» (Тольятти, 19 сентября 2012 г.); Международной научно-практической конференции «Актуальные направления фундаментальных и прикладных исследований» (Москва, 4–5 марта 2013 г.); Международной научно-практической конференции «Передовые научные разработки» (Прага, 27 апреля – 5 мая 2013 г.); Международной научно-практической конференции

«Методология, теория и практика в современных физико-математических, технических, химических науках» (Новосибирск, 17 августа 2013 г.).

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 117 страницах, включает в себя 15 рисунков и 10 таблиц, состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, обсуждения результатов, выводов и списка литературы, включающего 127 библиографических ссылок.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. СИНТЕЗ И ПРИМЕНЕНИЕ 2-АМИНОЭТАНСУЛЬФОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ

1.1. Синтез 2-аминоэтансульфоновой кислоты

Таурин (Тау, 2-аминоэтансульфоновая кислота) представляет собой белый бесцветный кристаллический порошок с температурой плавления 321-323°C (с разложением), без запаха, хорошо растворимый в воде (10,5г/100 мл при 25°C, прозрачный бесцветный раствор), 0,1М растворе HCL и практически нерастворимый в 95% этиловом спирте, эфире, ацетоне и хлороформе [1].

В соответствии с классификацией С. Д. Заугольников Тау относится к малотоксичным веществам [2].

Таурин, 2-аминоэтансульфоновая кислота, относится к серосодержащим аминокислотам [3].

Исследования последних лет указывают, что нарушение метаболизма аминокислот, особенно серосодержащих, сказывается достаточно ощутимо на здоровье человека [4, 5].

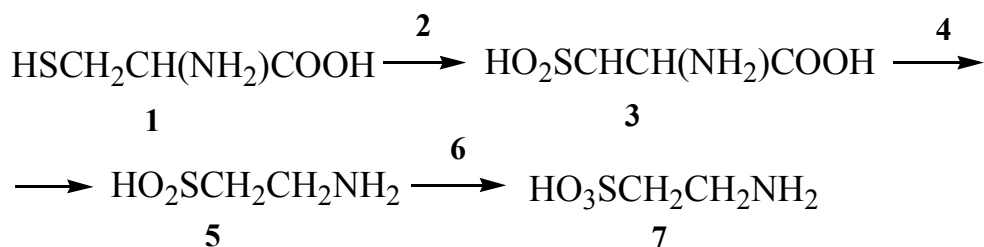
Функциональное состояние организма определяется характером обменных процессов, их стабильностью и уравновешенностью, а выпадение любого звена метаболизма ведет к цепной реакции взаимосвязанных расстройств [3]. Аминокислоты используются как источники энергии, включаясь в катаболизм. Аминокислотам принадлежит также связующая роль в интеграции основных метаболических процессов, поскольку, уровень свободных аминокислот и их производных является регулирующим фактором многих узловых звеньев метаболизма [4-7].

В животных клетках, по сравнению с растительными, Тау находят в значительных количествах. Он не инкорпорируется в белки и его концентрация во многих тканях достаточно велика: наибольшее содержание его характерно

для тканей сердца (10-40 $\mu\text{моль/г}$), головного мозга (2-6 $\mu\text{моль/г}$), скелетных мышц (2-15 $\mu\text{моль/г}$) [8].

Синтез таурина был произведен Кольбе, который смешивал измельченный изотионовокислый калий с пятихлористым фосфором. Наиболее употребимый способ получения таурина из бычьей желчи. В промышленности таурин получают из оксирана, нуклеофильно расщепляя гетероцикл действием гидросульфита натрия.

Таурин является естественным продуктом обмена серосодержащих аминокислот: цистеина, цистеамина, метионина. В организме человека он синтезируется из двух серусодержащих аминокислот, заменимой и незаменимой – цистеина и метионина. Схема превращения в организме *L*-цистеина в таурин представлена ниже [9]:



1 – *L*-цистеин; 2 – цистеиноксидаза; ; 3 – цистеинсульфиновая кислота;

4 - цистеинсульфинатдекарбоксилаза; 5– гипотаурин; 6 – гипотаурин-дегидрогеназа + витамин В₆; 7 – таурин.

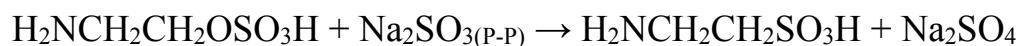
Существуют два способа получения таурина: из пищевого сырья (морепродукты, моллюски, кальмары, гидробионты, петушиные гребни и др.) и химический синтез. Для получения небольших партий, в основном, используется первый метод, основанный на экстракции таурина водными органическими растворителями (этанол, метанол, ацетон и др.) из содержащего его природного сырья животного происхождения. Этот довольно простой способ позволяет получать технический таурин, непригодный для медицинских целей, так как в готовом продукте содержатся примеси органической и неорганической природы, от которых довольно трудно избавиться. Очистка

таурина от этих примесей сильно усложняет технологический процесс: возрастает число стадий, увеличивается количество отходов, растут затраты сырья и вспомогательных материалов, а также трудо- и энергозатраты [10]. Химический синтез пока является, видимо, наиболее реальным методом для промышленного производства таурина. В основе различных модификаций этого способа получения таурина лежат две реакции:

1) Взаимодействие моноэтаноламина с серной кислотой:



2) Реакция производного моноэтаноламина с раствором сульфита натрия (в кислой среде):



Главной проблемой химического синтеза таурина является отделение таурина от органических солей (сульфатов и сульфитов), а также от примесей. На наш взгляд, наиболее перспективным является использования для этой цели электродиализа. Отечественными авторами была предложена оригинальная конструкция многокамерного (8 камер) аппарата для электродиализа с чередующимися катионо- и анионообменными мембранами. Этот высокопроизводительный аппарат, работающий в непрерывном режиме, позволяет очистить таурин от солей и от примесей до очень высокой степени (содержание основного вещества в конечном продукте не ниже 99%, что превосходит показатели лучших зарубежных образцов). Вышеописанный метод синтеза таурина и способ его очистки с помощью отечественного аппарата для электродиализа были положены в основу проектируемого крупнотоннажного производства таурина на основе моноэтаноламина [10-12].

1.2. Биологическая активность таурина

Таурин рассматривается как условно незаменимая аминокислота, так как в некоторых периодах развития организма (формирование и развитие органов и систем) [13 - 15] и стрессовых ситуациях (тяжёлые физические и эмоциональные нагрузки, травмы, болезни, период реконвалесценции) потребность в таурине возрастает, и возникает, так называемый, функциональный дефицит этого соединения [7, 16 - 18]. Содержание таурина в мозге эмбриона максимально [17]. Отмечается роль таурина в стимуляции синтеза ДНК и белка в нейронах мозга плода, в основном на уровне гиппокампа и сетчатки глаза. В мозге плода содержание таурина в 4-5 раз выше, чем у взрослого человека. На этом основании таурин называют «фактором роста мозга» [14].

В период развития мозга таурин влияет на клеточную миграцию, модулирует нейротрансмиттерную передачу в синапсах и может ускорять развитие мозга, в противоположность глутаминовой кислоте, ГАМК и аспарагиновой кислоте, повышенные уровни которых замедляют развитие мозга.

Тау обладает радиопротекторным, антиоксидантным, мембраностабилизирующим действием, является тормозным нейромодулятором, проявляет гепато- и кардиопротекторные, антиаритмические и нормотензивные свойства [19-21].

В экспериментальных исследованиях были убедительно продемонстрированы протективные свойства Тау в отношении гипертензии [22], инсульта и атеросклеротического поражения артерий [23-25]. Также известно, что Тау эффективно предупреждает развитие неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), распространенность которого в развитых странах продолжает нарастать [26]. Согласно результатам исследования CARDIAC, потребление Тау с продуктами питания снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и увеличивает продолжительность жизни у японцев [25]. В

этой популяции показатели смертности от коронарной болезни сердца (КБС) являются самыми низкими среди развитых стран.

Продemonстрировано, что эндогенная концентрация Тау является информативным показателем при патологических состояниях, сопровождающихся развитием метаболического дисбаланса (как клинических, так и воспроизведенных в эксперименте). Это позволяет предположить, что часть известных эффектов Тау опосредуется влиянием на процессы синтеза *de novo* и деградации свободных серусодержащих аминокислот, системы антиоксидантной защиты, функционирование транспортных систем, а также патогенетически обосновать рациональность его применения для коррекции метаболического дисбаланса [27].

При недостаточности Тау *in vivo* прослеживается аминокислотный дисбаланс, который может свидетельствовать о нарушении процессов промежуточного обмена аминокислот (в первую очередь серусодержащих) и связанных с ними реакциями утилизации их углеродных скелетов (гликолиз, глюконеогенез, цикл трикарбоновых кислот), а также транспорта этих соединений [11].

Тау, наряду с глицином, участвует в образовании в печени первичных желчных кислот: глико- и таурохолатов. Их присутствие способствует абсорбции липидов, липолизу, всасыванию жирных кислот в кишечнике. С другой стороны, конъюгация Тау с желчными кислотами влияет на элиминацию холестерина из организма и тем самым контролирует холестерогенез [28, 29].

Сетчатка глаза у различных видов животных и человека содержит поразительно высокие концентрации таурина. Наибольшая локализация его найдена во внешнем ядерном слое, фоторецепторах и синаптических образованиях. Таурин содержится в других глазных тканях, в том числе в хрусталике.

Этиология и патогенез катаракт и глаукомы многими исследователями связываются с нарушениями обменного характера, в частности, с нарушениями биоэнергетических процессов, водно-солевого обмена, гормональной регуляции в тканях глаза и т.п., изложенные сведения о биологических свойствах таурина позволяют полагать, что препарат на основе таурина может оказывать полезное действие, нормализуя нарушения метаболизма, лежащие в основе патогенеза катаракт, глаукомы и отдельных других глазных заболеваний.

В исследованиях Е.И. Чазова и сотрудников, а также американских исследователей Рида и Уэлти было показано, что таурин способен предотвращать или значительно ослаблять токсическое действие сердечных гликозидов, причем, главным образом, за счет предотвращения выхода калия и усиления его накопления в клетках миокарда. Таким образом, было показано, что механизм действия таурина при сердечных заболеваниях связан с нормализацией электролитного обмена в сердечной мышце.

Изучение свойств ряда аминокислот рыбного белка у крыс линии SHRSP подтвердило эффективность Тау в отношении снижения артериального давления (АД) [22]. В наших экспериментах по изучению влияния различных аминокислот и других нутриентов на уровень АД и частоту инсульта у крыс линии SHRSP, было продемонстрировано, что серосодержащие аминокислоты, такие как Тау и метионин, успешно снижают как АД, так и частоту инсульта [30].

Таким образом, в выполненных нами экспериментальных исследованиях был убедительно показан потенциал Тау в отношении профилактики КБС, инсульта и, возможно, НАСГ — патологии, все чаще встречающейся в условиях урбанизации и изменения характера питания и образа жизни населения [31].

Экзогенный таурин обладает выраженным ингибирующим действием на импульсную активность нейронов спинного мозга, продолговатого мозга, коры

больших полушарий. Введенный в организм, он обладает депрессантным действием.

Одним из факторов повреждения клеток является нарушение целостности мембран с последующим поступлением внутрь воды и осмотических ионов. Это приводит к набуханию клеток и последующим отрицательным эффектам. Существуют достаточно убедительные данные, демонстрирующие роль таурина как активного осморегулятора, что особенно важно для нейронов головного мозга [32-34]. Показана корреляция между содержанием воды в ткани мозга и уровнем специфических аминокислот, особенно таурина [27,35].

Таурин присутствует в развивающейся ткани головного мозга и сетчатке в весьма высоких концентрациях [34, 36, 37].

Выход из клеток мозга таурина одновременно вызывает высвобождение аденозина в спинномозговую жидкость, что прямо указывает на участие таурина в модуляции синаптической передачи. Уменьшение осмолярности среды в культуре астроцитов мозжечка также активирует выход таурина. Ингибирование фосфатидилинозитолкиназы снижает количество таурина, высвобождаемого из клеток. Количество таурина в среде коррелирует с концентрацией Ca^{2+} [38]. Известно, что глутамат вызывает быстрое увеличение концентрации свободных ионов Ca^{2+} в цитоплазме, что приводит к коллапсу митохондриального электрохимического градиента и последующей гибели клетки. Таурин не только снижает интенсивность выхода Ca^{2+} , но и способствует быстрому возвращению этих ионов к исходному состоянию, что является одним из механизмов предупреждения или уменьшения нейротоксичности глутамата [34].

Известно, что задняя доля гипофиза активно участвует в нейросекреции: выработке нейронами гипоталамуса нейромедиаторов, распространяющихся по аксонам нейронов через гипофизарную ножку в нейрогипофиз. Клетки нейрогипофиза богаты таурином, который выходит во внеклеточное пространство в случае изменения осмолярности среды. В качестве тормозной

нейроактивной аминокислоты таурин активирует рецепторы в нервных окончаниях на мембранах клеток нейрогипофиза, что вызывает частичную деполяризацию клеточной мембраны в результате инактивации Na^+ -каналов. Таким образом таурин участвует в регуляции секреции гормонов, ГАМК и ацетилхолина. Считают, что механизм действия таурина в нейрогипофизе включает связывание с ГАМК(А) рецепторами, а также с некоторыми типами рецепторов, связывающих глицин, что стимулирует, в частности, высвобождение вазопрессина и окситоцина. Следует заметить, что таурин одновременно является ингибитором ГАМК-трансаминазы – пиридоксаль-зависимого фермента, который катализирует распад ГАМК [39].

Дисбаланс между процессами возбуждения и торможения в ЦНС является одним из механизмов, запускающих эпилептогенез. Торможение его осуществляется главным образом ГАМК и глицином. Показано, что агонист глицина таурин снижает судорожную активность, связываясь с глициновым рецепторами, т.е. является потенциальным антиконвульсантом.

Некоторые низкомолекулярные пептиды, выделенные из синапсомозга, содержат таурин. Наиболее распространенный из этих пептидов – глутаурин – вероятно, действует как нейротрансмиттер [36].

Гипоксия вызывает очень быстрое высвобождение во внеклеточное пространство возбуждающих нейротрансмиттеров, особенно глутамата. Это, одновременно с возникающей энергетической недостаточностью, вызывает открытие различных типов кальциевых и натриевых каналов, приводя к накоплению ионов кальция и натрия в нейронах. Наряду с ГАМК таурин обладает нейроингибиторными свойствами и восстанавливает концентрацию внутриклеточных ионов. Использование достаточно высоких доз таурина, длительное его применение и одновременный прием других нейропротекторных средств повышает эффективность этой аминокислоты [40].

При печеночной энцефалопатии снижение содержания таурина в ЦНС может быть одной из причин отека мозга [41]. Недостаточность таурина,

вызванная введением его антиметаболита β -аланина, приводит к снижению уровней таурина в плазме крови, гиппокампе и коре головного мозга. Одновременно изменяются концентрации 5-гидрокситриптамина, серотонина и дофамина, нарушается баланс возбуждающих и тормозных нейротрансмиттерных аминокислот в этих отделах мозга, а также в сетчатке и n.opticus. Функционирование дофаминергических нейронов контролируется *N*-метил-*D*-аспартат (NMDA) чувствительными рецепторами, чрезмерная активация которых приводит к накоплению дофамина и гибели нейронов. Таурин (при внеклеточной концентрации 10мМ) ослабляет вызываемое чрезмерной активацией NMDA-рецепторов высвобождение дофамина и его метаболитов [42].

1.3. Лекарственные препараты на основе таурина в терапии различных заболеваний

Дибикор разработан Российским кардиологическим научно-производственным центром МЗ РФ.

Последние исследования показали достоверный гипогликемический эффект препарата, применявшегося в комплексной терапии с препаратами сульфонилмочевины, в сравнении с контрольными группами. На фоне применения Дибикора было продемонстрировано значимое по сравнению с контролем снижение массы тела, отношения объёма талии к объёму бёдер и индекса инсулинорезистентности НОМА, а также улучшение функциональной активности β -клеток и липидного спектра плазмы. Не менее интересными являются результаты Кириченко Д.А. о положительном эффекте препарата на проявления диабетической автономной нейропатии.

Таким образом, клиническое изучение Дибикора, действующим веществом которого является таурин, продемонстрировало не только его эффективность в отношении влияния на углеводный и липидный обмены, но и способность

препарата позитивно влиять на чувствительность к инсулину, функциональную активность инсулярного аппарата и клинические проявления диабетических осложнений [43].

Многочисленные исследования показывают, что содержание таурина в тканях при сахарном диабете снижено, что может быть связано с повышением накопления сорбитола в тканях при активации полиолового пути окисления глюкозы в условиях гипергликемии и как следствие – с истощением синтеза таурина, используемого как важнейший внутриклеточный осмолитик. Вместе с тем активация полиолового пути окисления глюкозы может повышать отношение окислительной формы никотинамидадениндинуклеотидфосфата к восстановленной форме НАДФН, что снижает активность глутатионредуктазы, а следовательно, и восстановление окисленного глутатиона, усиливая окислительный стресс. Становится понятно, что таурин, снижая содержание сорбитола в условиях гипергликемии, будет проявлять свойства антиоксиданта, способствуя удалению свободных радикалов за счёт повышения доступности глутатиона и гипотаурина – истинных внутриклеточных антиоксидантов. Накопление сорбитола и его окисление до фруктозы приводит к повышению отношения НФДФН/НАДФ⁺, в результате чего блокируется гликолиз на стадии триозофосфатов и повышает образование α -глицеролфосфата – предшественника диацилглицерола, повышающего активность ПКС. Накопление триозофосфатов может также приводить к повышению образования метилглиоксаля, глиоксаля и 3-деоксиглюкозона – α -оксальдегидов, нарушение метаболизма которых ведёт к повреждению белков, липидов и ДНК. Показано, что таурин активно связывает формирующиеся оксальдегиды, препятствуя образованию конечных продуктов неферментативного гликирования и клеточному апоптозу [44].

Дибикор модулирует метаболические нарушения у пациентов с синдромом поликистозных яичников, уменьшая степень аддитивной гиперинсулинемии.

Применение препарата в течение трёх месяцев улучшает функцию

β -клеток за счёт коррекции 1-ой фазы секреции инсулина и снижении гиперинсулинемии, что сопровождается улучшением функции яичников с инициацией процесса селекции лидирующего фолликула у части пациентов с ановуляторной дисфункцией [45].

Исследовалась возможность применения Дибикора в комплексном лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и хронического гастрита, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*. Показана более высокая эффективность таурина (в сравнении с плацебо) при тройной эрадикационной терапии. Включение в схему лечения таурина способствовало более полной эрадикации при максимально высоких степенях обсемененности *Helicobacter pylori*. Наблюдалось более выраженное заживление эрозивных дефектов слизистой, выявлено более выраженное противовоспалительное влияние [46].

На основании аминокислоты таурина был создан тауролидин. В эксперименте показана его высокая антибактериальная и антитоксическая активность. Некоторые авторы отмечают, что тауролидин проявляет антитоксическую активность без подавления защитных систем организма.

Тауролидин - [2H-1,2,4-тиадин-4,4'-метиленис-тетрагидро-1,1,1',1'-тетраоксид] – производное аминокислоты таурина является антибактериальным препаратом, изначально использовавшимся для местного лечения перитонита и продемонстрировавшим свою эффективность при профилактике катетер-ассоциированного сепсиса (КАС). Данное исследование является пилотным. Был исследован тауролидин в качестве раствора для закрытия катетера (РЗК) у 11 онкологических больных с имплантированными катетерными системами и развившими КАС, не ответивших на системную антибактериальную терапию. Инфекционный процесс был вылечен у всех пациентов. Не было выявлено каких-либо побочных эффектов. Три пациента были успешно пролечены от повторных инфекций. Полученные данные дают основание предполагать, что применение тауролидина в качестве РЗК является весьма эффективным методом для терапии КАС у онкологических пациентов. Применение РЗК с

тауролидином является особенно эффективным при инфекциях, вызванных резистентными к антибактериальной терапии штаммами.

1.4. Синтез и фармакологическая активность некоторых производных таурина

При изучении синтетических *N*-замещённых производных таурина установлено, что они обладают широким спектром фармакологической активности и могут рассматриваться как средства метаболической терапии при различных заболеваниях [47]. Изучение структурных аналогов таурина – этансульфоната и этаноламина – показали, что для проявления ими антиаритмического действия необходимо наличие таких радикалов, как амино- и сульфогруппы [48].

В работе коллектива ГУ НИИ экспериментальной медицины РАМН Санкт-Петербурга приводятся данные по синтезу и антиаритмической активности производного таурина – изопропиламид *N*-(1-метил-2-фенилэтил)аминоэтансульфоуксусной кислоты гидрохлорида [49].

Проведённые исследования показали, что окклюзия левой коронарной артерии сердца в контрольной группе приводит к появлению первых признаков аритмии на 4 – 5 минуте ишемии в виде желудочковых экстрасистол (ЭС), пароксизмов желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков (ФЖ). Все три показателя достигают максимальных значений на 8-9 минуте эксперимента. Вторая волна усиления аритмии приходится на 13-15 минуту. Последние эпизоды ЭС, ЖТ, ФЖ наблюдаются на 22-25 минуте после окклюзии. Ишемия провоцирует развитие аритмии у всех животных контрольной группы.

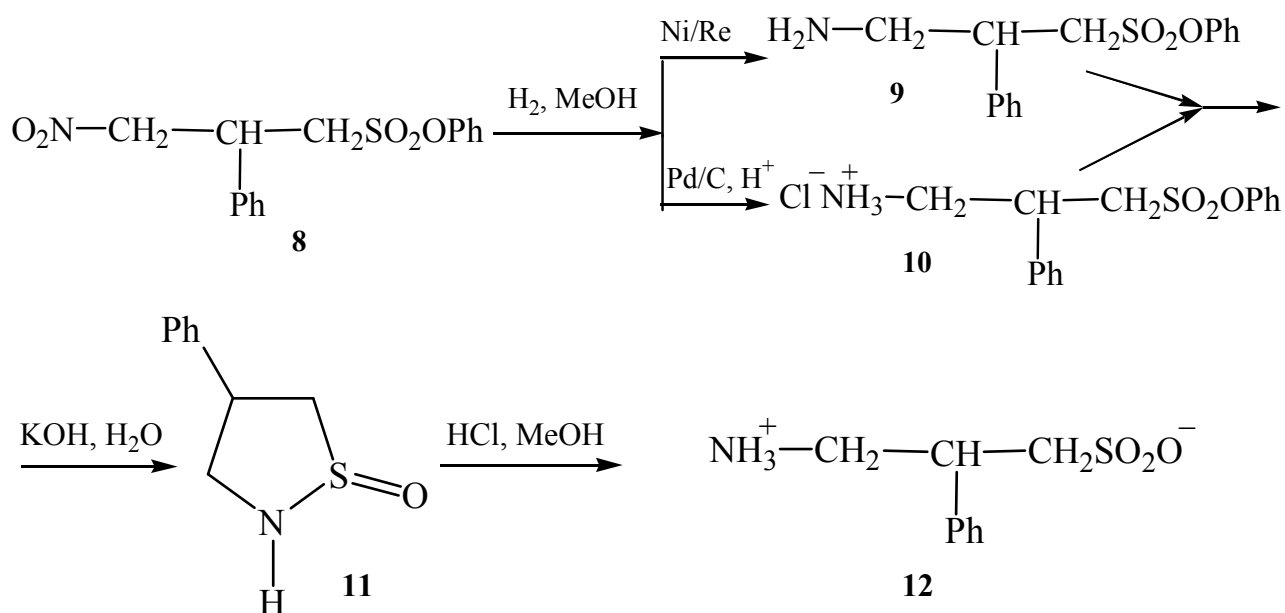
Изопропиламид *N*-(1-метил-2-фенилэтил)аминоэтансульфоуксусной кислоты гидрохлорида полностью предотвращает возникновение ФЖ, при этом ЖТ наблюдается лишь в 20 % случаев, её суммарная длительность в 16,7 раз

меньше, чем в контроле. Полученное соединение не изменяет частоту возникновения ЭС, но уменьшает суммарное их количество с 1 по 25 минуту наблюдения в 3 раза.

При введении изопропиламида *N*-(1-метил-2-фенилэтил)аминоэтансульфо-кислоты гидрохлорида и лидокаина одновременно с хлористым кальцием достоверно уменьшается частота возникновения фибрилляции желудочков. Изопропиламид *N*-(1-метил-2-фенилэтил)аминоэтансульфо-кислоты гидрохлорида и лидокаин ($p < 0,05$) увеличивают летальную дозу хлористого кальция, вызывающую остановку сердца. Таким образом, проведенное исследование выявило наличие у изопропиламида *N*-(1-метил-2-фенилэтил)аминоэтансульфо-кислоты гидрохлорида антиаритмического действия по отношению к желудочковым аритмиям ишемического и неишемического генеза [50].

Известно, что в некоторых случаях введение арильного заместителя в β -положение к кислотной группе в значительной степени влияет на биологические свойства веществ. Это было подтверждено недавно на примере саклофена (3-амино-2-(4-хлорфенил)пропансульфо-кислоты), который является активным специфическим антагонистом ГАМК [51]. В литературе отсутствуют данные о доступном способе синтеза β -замещённых γ -аминосulфо-кислот. Саклофен был получен двумя многостадийными синтезами: из 4-хлор-фенилацетонитрила и α -метил-4-хлорстирола. 2-Гидроксисаклофен и 2-гидрокси-2-фенилсаклофен были синтезированы в результате радикального присоединения бисульфита аммония к соответствующим 3-амино-2-арилпропенам [52].

Был предложен удобный путь синтеза β -фенилгомотаурина [53] – сульфоаналога преперата фенибут. Схема синтеза β -фенилгомотаурина приведена ниже:



Подобные реакции эфиров α,β -алкенсульфоновых кислот ранее не были описаны. Использование фенильного эфира вместо алкиловых эфиров вызвано легкостью деалкилтрования последних в присутствии оснований: так, этиловый эфир стирилсульфокислоты в аналогичных условиях полностью превращается в неактивную соль этой кислоты. При каталитическом гидрировании нитроэфира в зависимости от условий были получены аминсульфоэфир **9** или его гидрохлорид **8**. Подобно γ -аминокарбоновым эфирам, которые в щелочной среде легко подвергаются циклизации в пирролидоны, продукты **10** и **11** в аналогичных условиях превращались в сультам **12**.

Это был первый пример синтеза сультама из эфира аминсульфокислоты.

При пропускании газообразного хлористого водорода через метанольный раствор сульмата происходит раскрытие цикла и образование β -фенилгомотаурина **12**, который в воде существует в виде биполярного иона.

Известно, что избыточная масса тела и ожирение – факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, нарушений функции печени. Не менее важной проблемой является дефицит массы тела, который может привести к ухудшению здоровья, увеличению смертности от инфаркта миокарда и инсульта головного мозга. При алиментарной гипотрофии чаще возникает блокада пучка Гиса, снижение уровня холестерина

липопротеинов низкой плотности, повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности и нарушение толерантности к глюкозе, что в совокупности является фактором риска осложнений при ишемической болезни сердца [54].

Было изучено влияние производных таурина: таурепана и тауримана на показатели липидного и углеводного обмена при реабилитации крыс при алиментарной дистрофии. Выявлено свойство производных таурина снижать уровень незатерифицированных жирных кислот при стрессовой ситуации, обусловленной голоданием, может свидетельствовать о способности этих соединений восстанавливать цикл трикарбоновых кислот, препятствовать развитию ацидоза недоокисленных продуктов [55].

Был синтезирован ряд оригинальных соединений на основе таурина, представляющих собой *N*-фенилалкильные производные таурина, где использованы низшие алкилы C₁-C₅ нормального и разветвлённого строения. Среди них в результате скринингового исследования выявлено перспективное соединение с разветвленной алкильной цепью – ТАУ-60. Представлены результаты тестовых испытаний препарата, в которых изучили общую антигипоксическую активность, а также защитное действие при аноксии и ишемии сердца [56].

Ишемия, являющаяся неперенным компонентом травматического повреждения спинного мозга, запускает каскад патобиохимических процессов, приводящих к некротической гибели изначально неповреждённых нейронов и проводящих путей спинного мозга. Целесообразно использование в комплексной терапии травматической болезни спинного мозга препаратов, способных оказывать метаболическую защиту и предотвращать вторичные ишемические повреждения нейронов. Перспективными препаратами, оказывающими нейропротективное действие, являются антигипоксиканты и антиоксиданты. К ряду таких соединений можно отнести хлоргидрат-*N*-изопропиламид-2-(1-фенилэтил)аминоэтансульфоновую кислоту (ТАУ-15).

Препарат нормализует процессы энергообразования, снижает интенсивность ПОЛ и реактивирует АОС в травмированном спинном мозге. Нейропротекторное действие ТАУ-15 превосходит аналогичный эффект церебролизина [57].

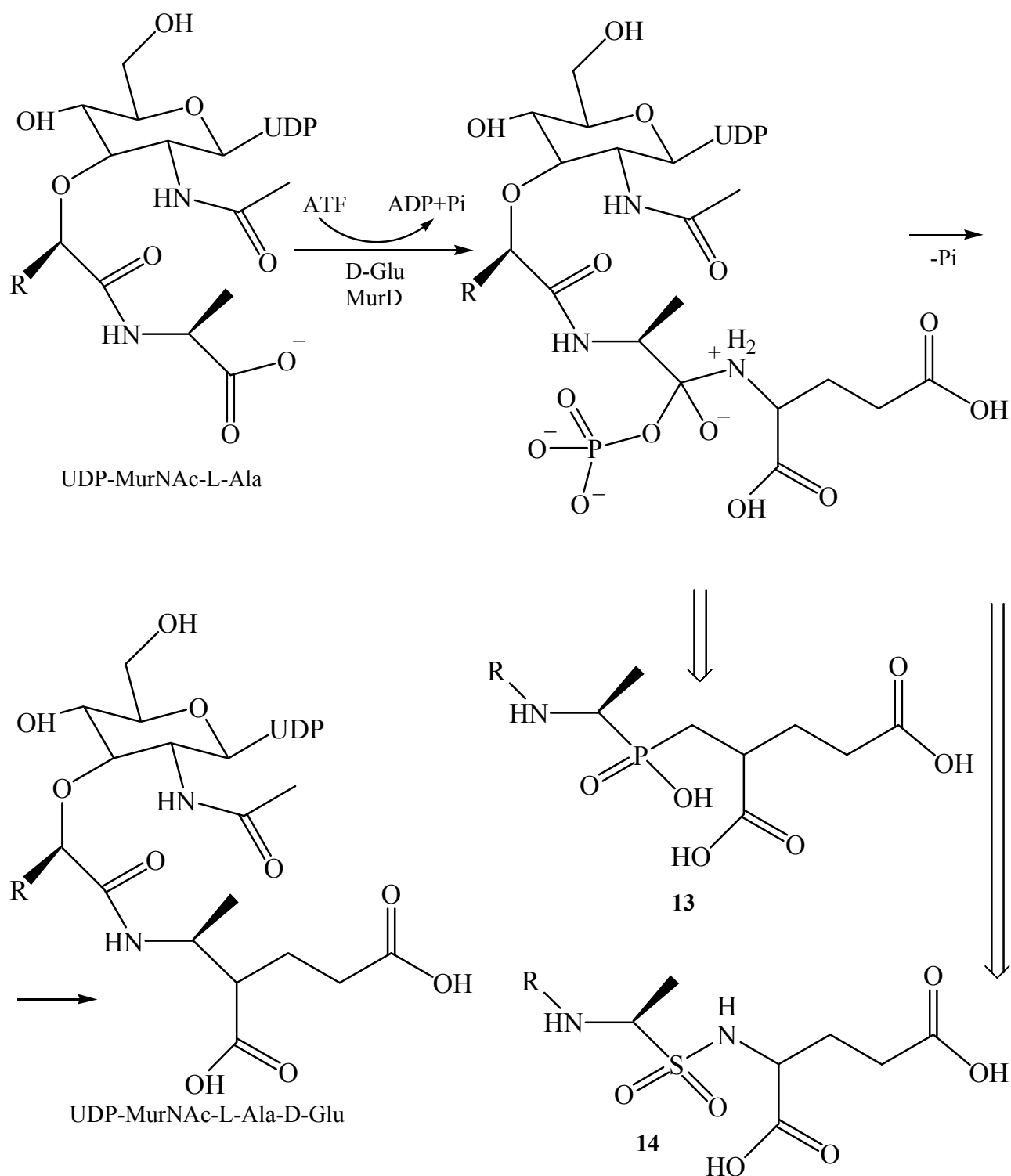
На основании биохимического и морфологического обследования на моделях хронического токсического гепатита установлено гепатопротекторное действие ТАУ-15, которое обусловлено не только его антиоксидантными свойствами, но и нормализацией белоксинтезирующей активности гепацитов [58].

5-(2-тетрахлорофталимидоэтансульфонамидо)изофталева́я кислота, базирующаяся на таурине, была легко получена в три стадии. Ряд новых биологически активных полиэфиров также синтезировались реакциями этого мономера с несколькими ароматическими диолами ступенчато наращиваемой полимеризацией с использованием системы тозилхлорид (TsCl)/диметилформамид (DMF)/пиридин (Py) как конденсирующего агента. Новые полимеры были получены с выходами от хороших до высоких и с умеренной характеристической вязкостью. Все полиэфирные охарактеризованы ИК Фурье-спектроскопией, а некоторые из них также охарактеризованы методами элементного анализа и ^1H ЯМР. Термическая устойчивость полиэфиров была оценена термогравиметрическим анализом и дифференциальной сканирующей калориметрией в атмосфере азота и было найдено, что они обладают умеренной стабильностью. Предельный кислородный индекс полимеров подтвердил, что у синтезированных составов есть ингибиторные свойства. Влияние на биоактивность почвы изофталевой кислоты и всех полиэфирных производных этой кислоты было изучено в питательной среде. Было обнаружено, что синтезированные полиэфирные производные изофталевой кислоты могут участвовать в биodeградации под действием естественного микробного окружения [59].

В последнее время при изучении взаимосвязи структура – биологическая активность в хемотаксических пептидах, подобных пептиду For-Met-Leu-Phe-OMe (fMLF-OMe) начали исследовать биохимические последствия введения в молекулу исходного пептида fMLF-OMe фрагментов β -аминокарбоновых и β -аминоэтансульфоновых кислот. Показано, что псевдопептиды For-Met-Tau-Phe-OMe, Boc-Met-Tau-Phe-OMe и Met-Tau-Phe-OMe проявляют достаточно сильную хемотаксическую активность, сопоставимую с активностью исходного пептида [60].

Инфекционные болезни являются одной из основных причин смерти людей по всему миру, особенно в развивающихся странах [61]. В связи с появлением и распространением резистентных бактериальных штаммов, существует необходимость разработки новых антибактериальных препаратов [62]. Мукопептид бактериальной клеточной стенки – распространенная мишень при исследовании антибиотиков [63]. Многие антибактериальные препараты, такие как бацитрацин, ванкомицин, пенициллины и цефалоспорины, действуют, ингибируя заключительные ферментные стадии биосинтеза бактериального мукопептида [64]. С другой стороны, ранние стадии биосинтеза, катализируемые серией мурамовых энзимов, могут также использоваться как антибактериальные мишени [65-67].

Энзим MurD катализирует синтез цитоплазматического UDP-MurNAc-пентапептида присоединением D-глутаминовой кислоты. MurD – АТФ-зависимый, амидформирующий энзим, который выполняет инициализацию фосфорилирования карбоновой кислоты. Ацилфосфат (MurD) атакуется аминокислотой с образованием высокоэнергетического четырехцентрового интермедиата, распадающегося на амид и неорганический фосфат [68]:



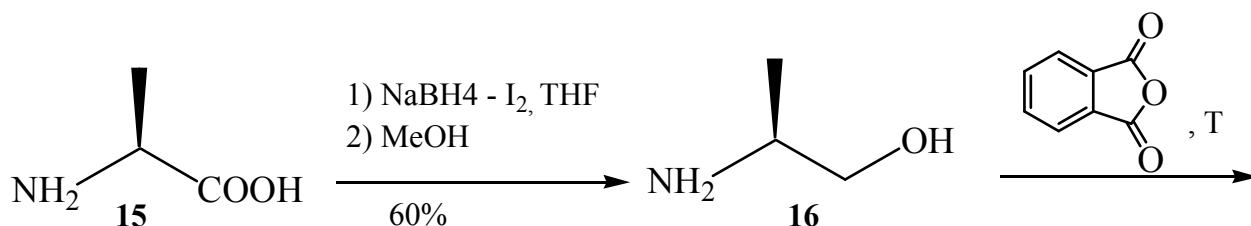
Для получения усовершенствованных ингибиторов MurD авторами [68] найдена тетраэдрическая функциональная группа, которая может быть использована как аналог переходного состояния. В последнее десятилетие пептидосульфонамиды являются общепризнанными строительными блоками при получении пептидомиметиков и ингибиторов энзимов [69]. Из-за

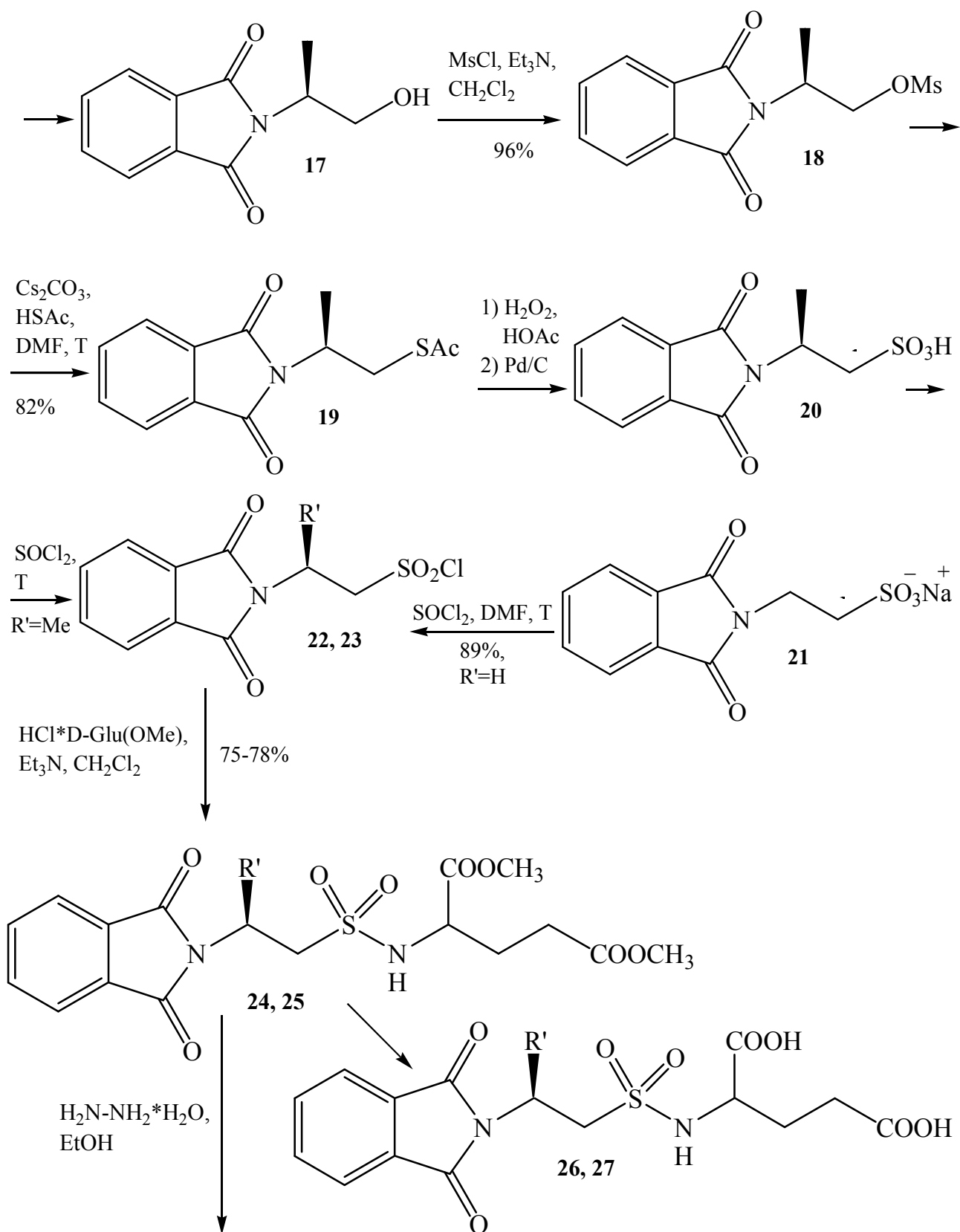
химической нестабильности α -пептидосульфонамидов, многообразие пептидов, содержащих $-\text{SO}_2\text{NH}-$ группу, ограничивается β -пептидосульфонамидами [70]. Сульфонамиды обладают геометрией, подобной тетраэдрическому интермедиату, образуемому при расщеплении или образовании пептидной связи [71]. Кроме того, стабильность пептидосульфонамида по отношению к разрушающей его протеазе значительно выше [72]. Так как пептидосульфонамиды еще не оценены как ингибиторы MurD, авторами [68] была получена серия пептидосульфонамидов **14** формулы R-L-Ala- $\psi(\text{CH}_2\text{-SO}_2)$ -D-Glu, которые затем были исследованы как ингибиторы MurD.

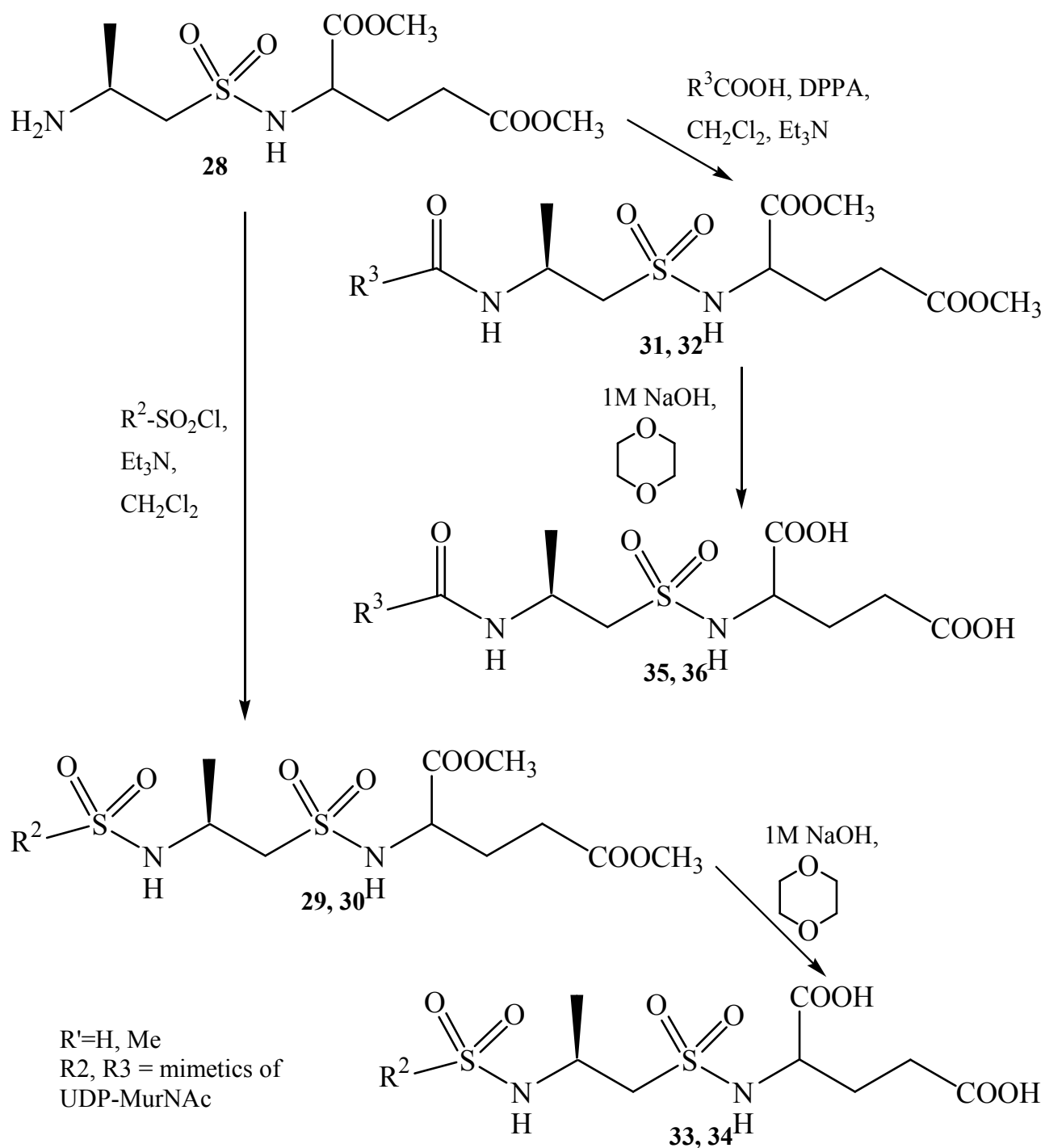
MurE – другой цитоплазматический фермент, необходимый для синтеза бактериального пептидогликана. Он катализирует прикрепление остатка трёх аминокислот для проведения реакции MurD (присоединения D-глутаминовой кислоты). В зависимости от видов микроорганизмов, это мезо-диаминопимелиновая кислота, L-лизин или L-орнитин [73]. Все соединения, синтезируемые как предположительные ингибиторы MurD, интересны также как ингибиторы MurE.

Ключевой шаг в синтезе пептидосульфонамидов – это превращение сульфоновой кислоты в соответствующий суфонилхлорид. Производные β -аминоэтансульфонилхлоридов обычно образуются из сульфоновых кислот или их солей с использованием трифосгена [74-76] или фосгена [77-79] как хлорирующего агента. В последнее время используется новый метод синтеза N-фталимидо- β -аминоэтансульфонилхлоридов с использованием тионилхлорида [80].

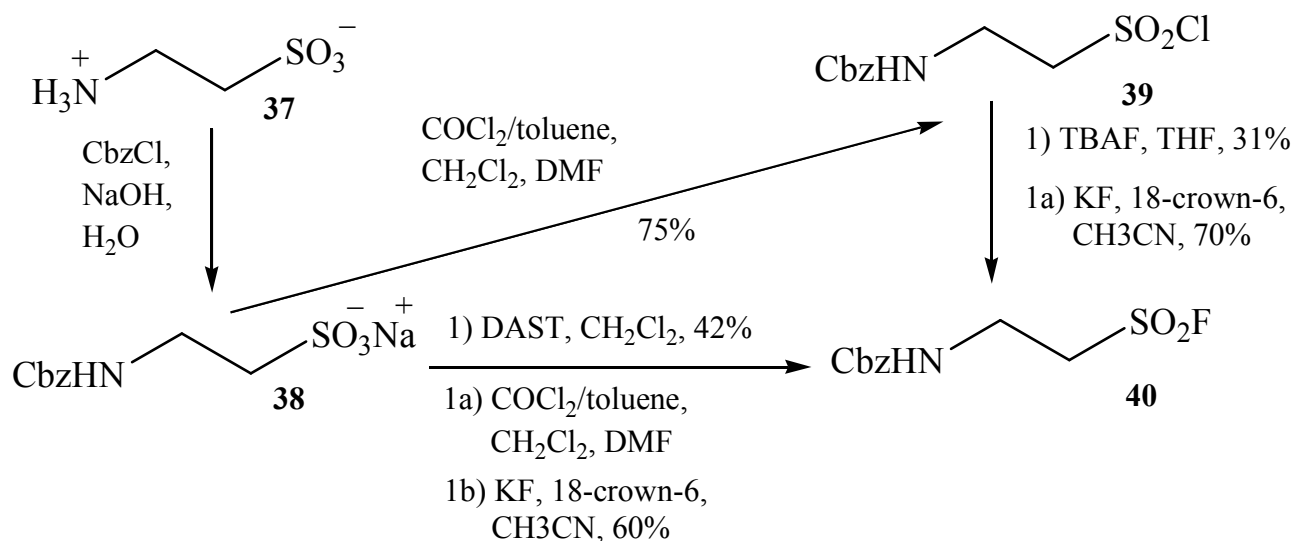
Синтез сульфонамидных ингибиторов **26**, **27** и **33-36** представлен на схеме:







Фенилметилсульфонилфторид (ФМСФ) – это, вероятно, наиболее хорошо известный и повсеместно используемый из ингибиторов протеазы [81]. Авторы [82] провели синтез различных сульфонилфторидов с целью определения их биологической активности с последующим превращением в амиды и сложные эфиры:



Решили начать с наиболее простого сульфонилфторида, полученного из таурина. С этой целью аминогруппа таурина **37** была защищена с использованием карбобензоксихлорида CbzCl и NaOH с получением сульфоната натрия **38**, который был обработан раствором фосгена в толуоле, чтобы получить сульфонилхлорид **39**. Сначала пытались превратить сульфонилхлорид в сульфонилфторид **40**, используя TBAF в THF [83]. Получили выход только 31%. Хотя раствор TBAF перед использованием сушили (через молекулярный сита), большая часть сульфонилхлорида гидролизовалась. Кроме того, повторение этой реакции показало, что выход невоспроизводимый (0-73%), возможно потому, что в растворе TBAF находилось различное количество остаточной воды. Поэтому решено было попытаться провести реакцию, используя обезвоженный фторид калия и 18-краун-6 в ацетонитриле [84]. Сульфонилфторид получен с хорошим выходом 70%. Ход реакции наблюдали по изменению SO_2CH_2 сигналов в ^1H ЯМР спектре. После успешного проведения данной реакции в одну стадию без выделения сульфонилхлорида. Так, сульфонат натрия **38** превратили в сульфонилхлорид **39** и потом обработали полученный раствор фторидом калия и краун-эфиром после упаривания избытка фосгена и растворителей. Сульфонил фторид **40** получили с выходом 60%, что выше, чем с очисткой промежуточного сульфонилхлорида **39** (53%). Более высокий выход продукта в совокупности с отсутствием одной стадии очистки сделал этот метод лучшим.

Несмотря на достигнутые результаты, интересно было ответить на вопрос, может ли диэтиламиносульфотрифторид (DAST) [85] полностью трансформировать сульфонат натрия **38** в сульфонилфторид **40**. Эти действия были проделаны и получен сульфонилфторид **4a** с выходом всего 42%.

Синтезированы серии 2-ациламиноэтансульфонамидов при действии на соответствующие сульфонилхлориды аммиака, первичных и вторичных аминов. Некоторые из полученных соединений проявили выраженную антиконвульсивную активность при действии на мышей, подвергшихся воздействию электрического тока. Проявили активность пиперидино-, бензамидо-, фталимидо и фенилсукцинилимидопроизводные, тогда как сукцинилимидо-, сахаринилимидо- и норборнендикарбоксилимидо- соединения не проявили активности. Для объяснения возможности проявления антиконвульсивного действия было оценено введение фрагментов таурина на синаптические мембраны мозга мышей [86].

Молекула таурина полярна, и его проникновение из плазмы в ткани мозга, вероятно, затруднено вследствие гидрофильных свойств [87]. Авторы [86] попытались получить более липофильные производные таурина, которые могли бы проявить ингибиторное действие на центральные синапсы. Липофилизация таурина осуществлялась ацилированием и превращением сульфоновой группы в различные амиды. Таким образом, форма молекулы и распределение электронов в ней, что является очень важным для проявления тауриноподобного ингибиторного действия [88], оставались неизменными. Также важно, что сульфонамиды, как правило, нетоксичны.

N-фталимидо β-аминоэтансульфонилхлориды, новые строительные блоки для синтеза пептидосульфонамидов пептидомиметиков, были получены прямым способом из аминокислот. В наиболее ответственном синтетическом шаге сульфоновые кислоты или их соли были превращены в соответствующие сульфонилхлориды с применением избытка тионилхлорида или смеси тионилхлорид/ДМФА. Этот простой и эффективный метод также применим к

β -аминоэтансульфоновым кислотам и их солям с другими N-замещенными группами [89].

В принципе, возможно два вида β -аминосulфоновой кислоты, подобных α -аминокислотам природного происхождения: один – с боковой цепью у α -углеродного атома, связанного с сульфонильной группой, другой - с боковой цепью у β -углеродного атома. Большинство исследований в данной отрасли посвящены β -замещенным β -сульфонopeптидам. Первоначально пептидосульфонамиды были синтезированы взаимодействием β -аминоэтансульфонилхлоридов с C-замещенными аминокислотами с последующим окислением полученных сульфинамидов до сульфонамидов [74, 90, 91]. Окисление не всегда проходило с удовлетворительными выходами [74]. При более распространенном подходе для получения сульфопептидов использовались β -сульфонилхлориды. Их обычно получали из N-замещенных β -сульфоновых кислот или их натриевых солей, используя такие хлорирующие агенты, как PCl_5 [92, 93], фосген [77-79] или трифосген [74, 75, 76]. N-замещенные β -сульфоновые кислоты без труда получали из легкодоступных эфиров N-замещенных α -аминокислот, которые восстанавливали до спиртов, мезилировали, а затем превращали в соответствующие тиацетаты и, наконец, окисляли до целевых сульфоновых кислот [78]. В этих процедурах использовали Cbz, Fmoc и Boc N-защитные группы. Авторами [89] предложено в данном синтезе использовать N-фталимидозащитную группу. Синтез начали со свободных аминокислот Ala, Val, Phe, которые восстановили до аминоспиртов, используя систему $\text{NaBH}_4\text{-I}_2$, и подействовали фталевым ангидридом для получения N-фталимидозащищенных аминоспиртов с высоким выходом. Защищенные аминоспирты мезилировали действием метансульфонилхлорида и триэтиламина в дихлорметане. На следующие стадии мезилаты были добавлены к смеси тиауксусной кислоты с Cs_2CO_3 в DMF и перемешивались при 50°C в течение 24 часов. При проведении реакции при комнатной температуре, как описано авторами [78], выходы были низкими

и невоспроизводимыми. Кроме того, использовали избыток Cs_2CO_3 для чистоты превращения. Хотя реакция проводилась в более жестких условиях, не было отмечено разложения фталимидной группы, как было сообщено в случае Fmoc - защитной группы [78]. Далее тиацетаты окислили до соответствующих сульфоновых кислот при помощи водного раствора пероксида водорода и уксусной кислоты и после выдержки при комнатной температуры в течение 24 часов избавились от избытка пероксида добавлением 10% Pd/C. Наконец, полученные сульфоновые кислоты были подвергнуты действию избыточного количества тионилхлорида при кипении для получения сульфонилхлоридов с высокими выходами. При этом при использовании в реакции синтеза таурина на последней стадии использовался избыток тионилхлорида с небольшим количеством DMF [89].

Также проводилась реакция натриевых солей сульфоновой кислоты с избытком тионилхлорида. Реакция протекает медленно, вероятно, вследствие низкой растворимости натриевых солей сульфоновой кислоты в тионилхлориде. Тем не менее, сульфонилхлорид был получен с небольшим изменением процедуры синтеза, заключающимся в добавлении небольшого количества сухого DMF в реакционную смесь, чтобы добиться чистого и быстрого хлорирования натриевой соли [94].

Как уже было указано, очень важная стадия в синтезе пептидосульфонамидов – это превращение сульфоновых кислот в соответствующие сульфонилхлориды. β -Замещенные β -аминоэтансульфонилхлориды обычно получали из сульфоновых кислот или их солей с использованием трифосгена [74, 75, 76] или фосгена [77, 78, 79] как хлорирующих агентов. Эти реагенты дают сульфонилхлориды с высокими выходами, но имеют несколько недостатков. Трифосген не определяется методами ^1H ЯМР и ТСХ, что делает очень трудной очистку тионилхлоридов. Кроме того, известно, что остаток трифосгена является причиной затруднений в протекании последующих реакций сульфонилхлоридов, понижая выходы их

продуктов [101]. Эти проблемы привели к замене трифосгена на фосген, который легко упаривается в вакууме. Однако фосген очень токсичен для человека. Решение указанных проблем авторы [89] нашли в другом хлорирующем агенте, подходящем для активации сульфогруппы кислоты.

Тионилхлорид является хлорирующим агентом N-замещенного таурина, но реакция была проведена в дихлорметане, начиная от соли тетрабутиламмония. При использовании избытка SOCl_2 или SOCl_2/DMF обеспечено легкое и удобное превращение β -замещенных β -аминоэтансульфоновых кислот или натриевой соли сульфоновой кислоты в соответствующие сульфонилхлориды.

Таким образом, N-фталимидо- β -аминоэтансульфонилхлориды являются новыми строительными блоками для синтеза пептидосульфонамидов. В самой важной стадии происходит превращение сульфоновых кислот или их солей в соответствующие сульфонилхлориды под действием избытка SOCl_2 или SOCl_2/DMF . Этот простой и эффективный метод хлорирования также применим к β -аминоэтансульфоновым кислотам с другими N-защитными группами [89].

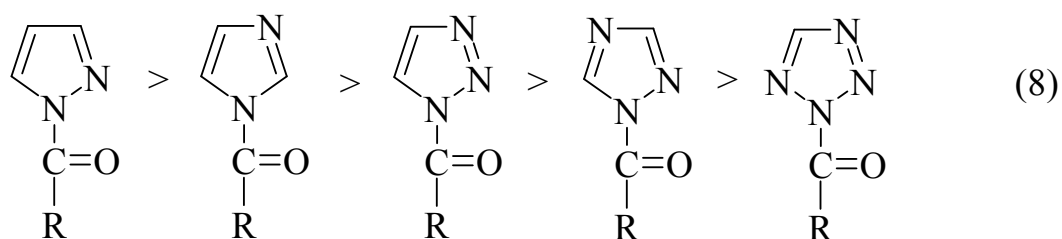
Указанные методы применяли для получения олигопептидосульфонамидов, катализаторов, молекул рецепторов и ингибиторов энзимов. Данная статья о физико – химических свойствах сульфонамидов, синтезе аминокислотсульфонатов и сульфонамидопептидов, а также о биологической активности полученных соединений [69].

Авторами [95] были отобраны различные 2-ациламиноэтансульфонамиды для исследования их антиконвульсантной активности. Протестированные пипиридино-, бензамидо- фенилсукцинимидопроизводные показали резко выраженную антиконвульсантную активность, сопоставимую с активностью противоэпилептических лекарств, применяемых в текущей клинической практике, но 2-фталимидоэтансульфон-N-метиламид оказался наиболее фармакологически перспективным в данном исследовании. В работе

авторы (данной статьи) оценивали эффективности серии N-алкилированных 2-фталимидоэтансульфонамидов на широко распространенных моделях экспериментальных животных. Механизм действия этих новых соединений, обладающих антиконвульсивной активностью, объясняется проникновением изучаемых веществ в ткань мозга *in vitro*. Подобные эксперименты проводились с γ -аминомасляной кислотой (ГАМК) [95].

1.5. Реакционная способность азолидов

Азолиды — соединения, относящиеся к гетероциклическим амидам, в которых амидный азот — часть азольного кольца. К таким соединениям относят имидазолид, пиразолид, 1,2,3- и 1,2,4-триазолиды, тетразолид, бензимидазолид, бензотриазолид и их производные. В отличие от нормальных амидов, большинство которых проявляют низкие реакционные способности в таких нуклеофильных реакциях как гидролиз, алкоголиз, аминолит и др., азолиды характеризуются высокой реакционной способностью в реакциях с нуклеофилами по карбонильному атому углерода. По реакционной способности азолиды можно разместить в следующий ряд:



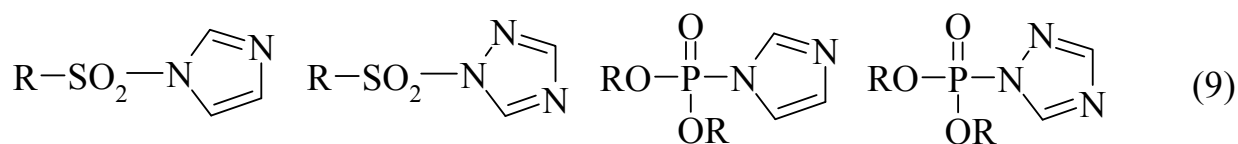
где R = Alk

В этом ряду приведены основные типы азолидов. Слева направо: 1,2-диазолид; 1,3-диазолид; 1,2,3-триазолид; 1,2,4-триазолид; 1,2,3,5-тетразолид [96].

Одним из уникальных преимуществ группы азолидов является широкий спектр реакционных способностей в нуклеофильных реакциях. В работах Х. Штааба, свойство реакционной способности зависит от числа и местоположения атомов в азольных кольцах, которые, в свою очередь, определяют электронный эффект на карбонильную группу, делая ее уходящей. Нормальные амиды в нуклеофильных реакциях по карбонильной группе (таких как, гидролиз и алкоголиз), инертны, тогда как реакции имидазолидов происходят уже при нормальных условиях.

Реакционную способность азолидов можно объяснить с использованием квазиароматического характера π -системы азола. Не спаренные электронные пары на алкил-замещенных атомах азота $N(I)$ – часть циклической π -системы азола, ведут к частичному положительному заряду на $N(I)$, и за счет электроноакцепторного эффекта на карбонильную группу, делая ее более склонной к нуклеофильной атаке. Таким образом, увеличение реакционной способности в ряду имидазолид / триазолид / тетразолид, является следствием увеличения количества атомов азота в гетероциклических N -содержащих соединений. Для изомерного азола с тем же самым числом атомов азота в азольных кольцах, но с большим числом соседних атомов азота характерна более низкая реакционная способность (например, пиразолид < имидазолид; 1,2,3-триазолид < 1,2,4-триазолид). Очевидно, соседние атомы азота не могут иметь ту же самую электронную плотность в азольном кольце, как атомы азота, разделенные атомами углерода [109].

Понятие азолида может быть расширено на другие N -замещенные азолы, типа N -сульфонил- или N -фосфорилазолы, для которых аналогичная градация реакционной способности наблюдается в зависимости от выбора определенной азольной системы [109].



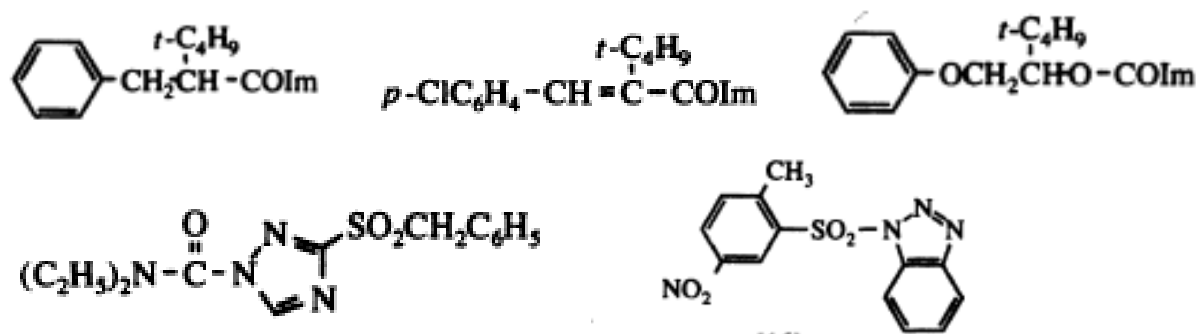
где R = Alk

Таким образом, изучение реакционной способности производных различных азолидов, а именно азолидов 2-фталилимидоэтансульфоновой кислоты, является весьма актуальной для органической химии.

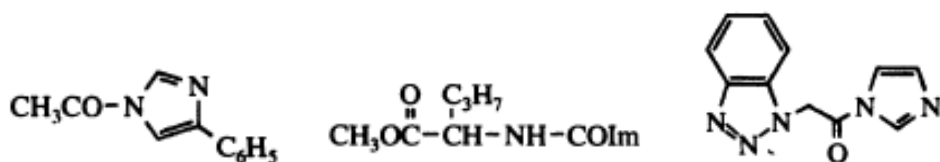
1.6. Применение азолидов в различных отраслях медицины и промышленности

Азолиды по своим свойствам при практическом применении делятся на 5 групп и используются как:

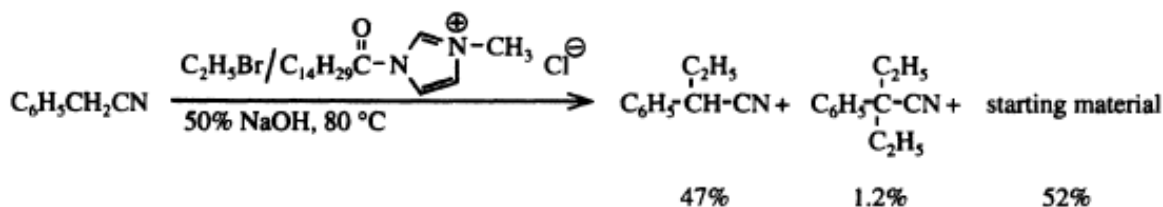
1) пестициды, фунгициды, гербициды, инсектициды, регуляторы роста растений [96]:



2) ингибиторы моноаминоксидазы [97], лейкоцитэластазы, как индукторы удаления летальных генов у дрозофилл [98], как антагонисты H₂-рецепторов гистамина, как противоязвенные агенты, и как фармакофоры для антигельминтной, анальгетической, антибактериальной активности:



- 3) промоторы в анионной полимеризации лактамов и как пластификатор для PVC;
- 4) активаторы перкарбоната/пербората натрия в стиральных порошках для уменьшения восприимчивости полиамидных текстильных материалов к кислым краскам, противовоспалительные агенты;
- 5) 1-тетрадеканоил-3-метилимидазолия хлорид используется как катализатор фазового перехода при алкилировании бензилцианида при повышенной температуре:



Хроматографическое определение (ГЖХ) количества и состава жирных кислот основывается на превращении кислот действием CDI в метаноле, этаноле, трифторэтаноле, пентафторпропаноле или гептафторбутаноле в соответствующие эфиры. Указанные спирты выбраны вследствие небольшого времени удерживания их эфиров [100].

Хроматографическое определение амфитамина, триптамина, эфедрина, изопропаноламина, кодеина и морфина основывается на действии на эти соединения N-трифторацетилимидазола или N-гептафтобутирилимидазола с образованием N, N'-бисациламфитамина, N, N'-бисацилтриптамина, N, O-бисацилэфедрина, N,O-бисацилизопропаноламина, O-ацилкодеина и O,O-бисацилморфина. Гидрохинон [101], катехол [101], 2-этилгексанол [102] и мелатонин [103] определяются хроматографически при действии N-гептафторбутирилимидазола. Взаимодействие 2-этилгексановой кислоты с N-

гептафторбутирилимидазолом приводит к образованию N-2-гексаноилимидазола с хорошими хроматографическими свойствами [102].

Проведен эксперимент [103] на определение цитотоксической, фагоцитарной активности имидазолида бензолсульфоновой кислоты и 1,2,4-триазолида *n*-толуолсульфоновой кислоты с использованием клеток крови здоровых доноров и пациентов с бронхиальной астмой. Предварительные тесты показали, что соединение имидазолид бензолсульфоновой кислоты проявило наиболее сильную активность по отношению к реакции Е-РОК и способствовало проявлению фагоцитарной активности лейкоцитов в концентрации 1×10^{-7} М, а 1,2,4-триазолид *n*-толуолсульфоновой кислоты – в концентрации 1×10^{-5} М. Выявлено, что указанные соединения в равной степени стимулируют Е-РОК реакцию и фагоцитарную активность лейкоцитов клеток здоровых доноров и пациентов с бронхиальной астмой. Таким образом, имидазолид бензолсульфоновой кислоты и 1,2,4-триазолид *n*-толуолсульфоновой кислоты проявляют выраженную иммуномодулирующую активность *in vitro* по отношению к клеткам здоровых людей и больных бронхиальной астмой [103].

Кроме того, исследована [104] антибактериальная активность 1,2,4-триазолида, бензотриазолида, имидазолида и бензимидазолида 2-нафталинсульфоновой кислоты по отношению к кишечной палочке (*Escherichia coli*) и золотистому стафилококку (*Staphylococcus aureus*), которую оценивали с помощью стандартного метода диффузии веществ в агар с бумажных дисков, пропитанных раствором исследуемых соединений и помещенных на бактериальный газон [105].

Установлено, что 1,2,4-триазолид и бензимидазолид 2-нафталинсульфоновой кислоты не влияют на рост *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*, бензотриазолид 2-нафталинсульфоновой кислоты не проявляет антистафилококковую активность, но в концентрации 0,01 мг/мл достоверно подавляет рост кишечной палочки, тогда как имидазолид

2-нафталинсульфоновой кислоты не влияет на последнюю, однако обладает антистафилококковой активностью [104].

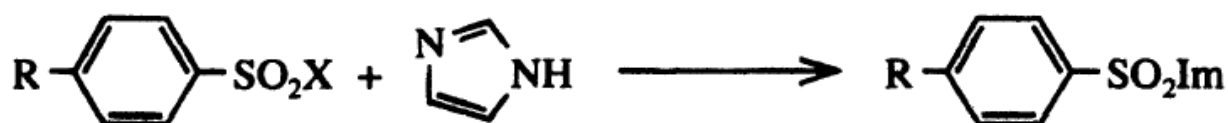
Необходимо отметить, что была исследована [106] мутагенность бензотриазолида и бензимидазолида метансульфоновой кислоты, а также 1,2,4-триазолида и имидазолида бензолсульфоновой кислоты. Мутагенность исследуемых соединений характеризуется следующими данными: бензотриазолид метансульфонокислоты индуцирует 1,18% рецессивных летальных мутаций в Х-хромосоме самцов дрозофил, а 1,2,4-триазолид бензолсульфонокислоты — 1,97 % рецессивных деталей. Имидазолид бензолсульфонокислоты индуцирует 6,95 % и бензимидазолид метансульфонокислоты — 21 % доминантных летальных мутаций у самок и самцов дрозофилы. Различия между опытом и контролем достоверны для $P > 95\%$ как для рецессивных, так и для доминантных летальных мутаций в дозе ЛД₅₀ для дрозофилы. Активация веществ с помощью микросомной фракции приводит к возрастанию числа доминантных летелей. Таким образом, наименьшим мутагенным действием из синтезированных веществ обладает бензотриазолид метансульфоновой кислоты. В концентрациях $1 \cdot 10^{-4}$, $1 \cdot 10^{-6}$ и $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л исследуемые соединения практически не оказывают цитотоксического действия. В концентрации $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л бензимидазолид метансульфонокислоты вызывает 100 % гибель клеток, что связано с проявлением сильно выраженных кислотных свойств среды (рН 1,62). Кроме того, бензотриазолид метансульфоновой кислоты, 1,2,4-триазолид и имидазолид бензолсульфоновой кислоты, но не бензимидазолид метансульфоновой кислоты, в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л проявляют цитопротективное действие в отношении эндотелия сосудов при внесении в культуру эндотелиоцитов.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения специфического иммуномодулирующего действия азолов алифатических и ароматических сульфокислот в условиях целого организма [106].

1.7. Синтез азолидов

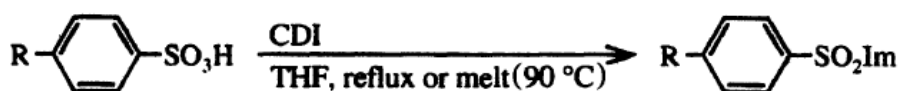
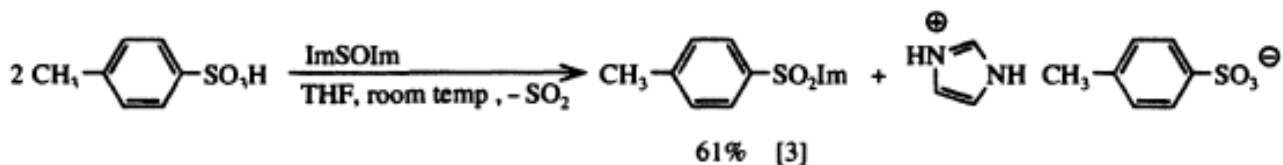
Имидазолиды ароматических сульфоновых кислот могут быть получены следующими способами:

1) Реакция соответствующих галогенидов ароматических сульфоновых кислот с имидазолом [107, 108]:

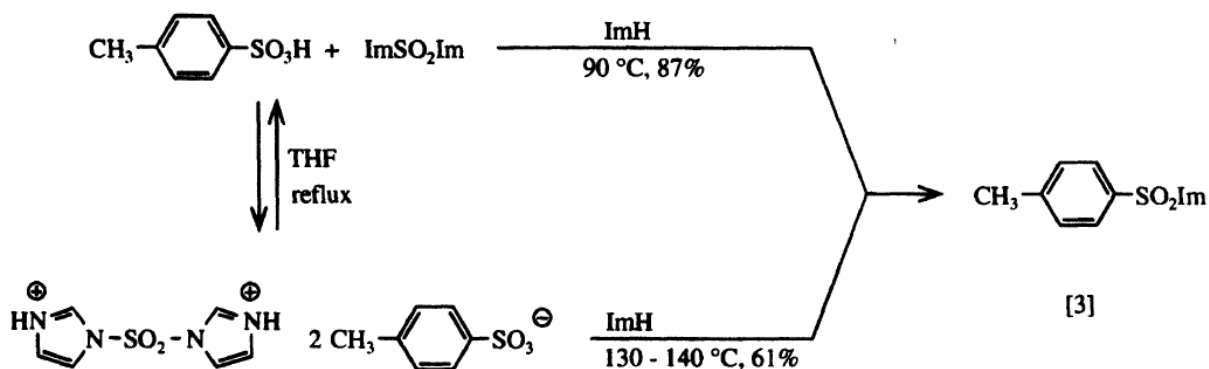


R	X	Yield (%)
CH ₃	Cl	99
H	Cl	97
C ₆ H ₅ N=N-	Cl	98
NH ₂	F	69

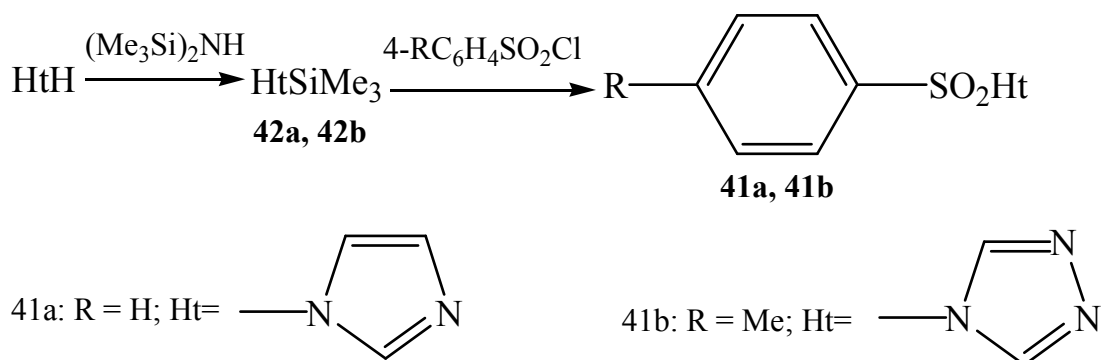
2) Из ароматических сульфоновых кислот и N, N'-карбонилдимидазола (CDI), N, N'-сульфинилдимидазола (ImSOIm) или N, N'-сульфонилдимидазола (ImSO₂Im). При этом реакции с CDI и ImSO₂Im проходят при повышенной температуре, тогда как реакция с ImSOIm - при комнатной температуре:



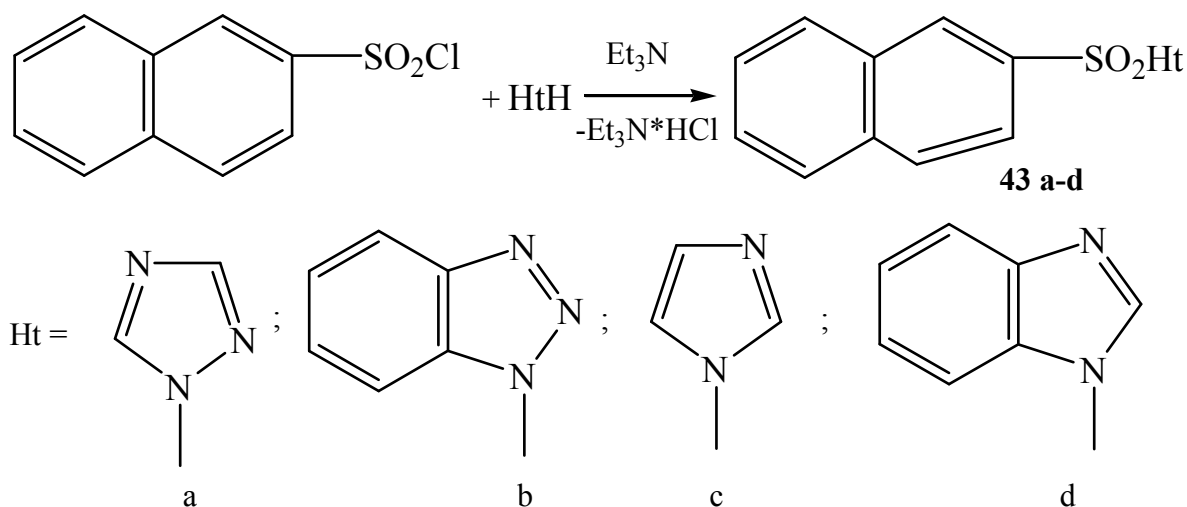
R	Yield (%)
CH ₃	51, 77
H	65



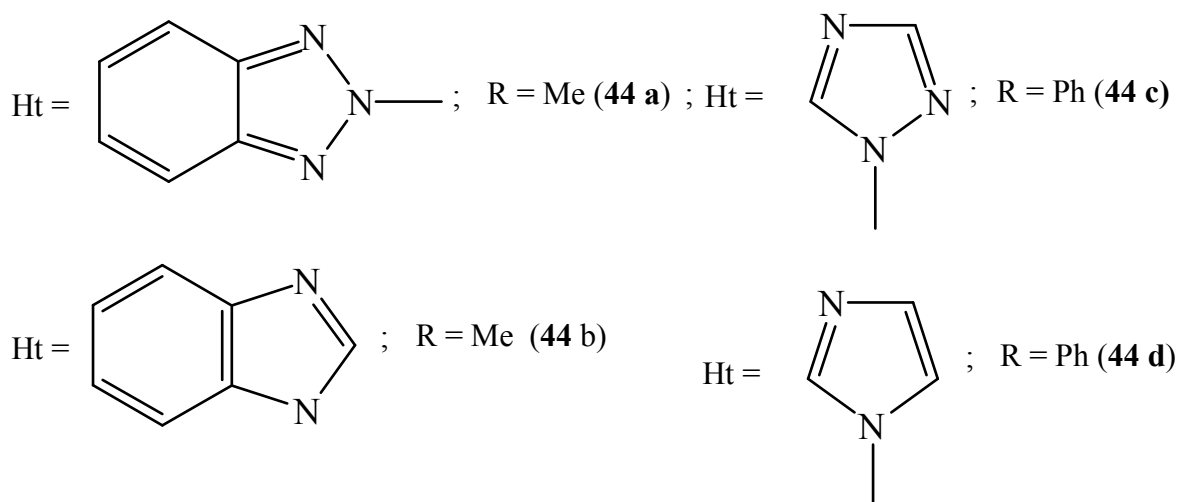
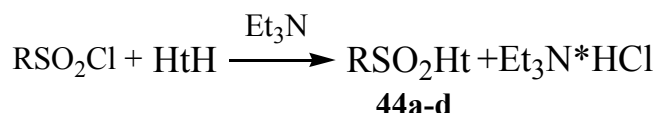
Авторы [103] синтезировали имидазолид бензолсульфоновой кислоты и 1,2,4-триазолида *n*-толуолсульфоновой кислоты по следующей схеме:



Были также синтезированы [104] азолиды 2-нафталинсульфоновой кислоты с целью оценки их биологических свойств. В качестве реагентов были использованы хлорангидрид 2-нафталин-сульфоокислоты и азотсодержащие гетероциклы: имидазол, 1,2,4-триазол, бензимидазол и бензотриазол. Реакцию проводили при комнатной температуре в присутствии триэтиламина, выполняющего роль акцептора хлористого водорода, по следующей схеме:



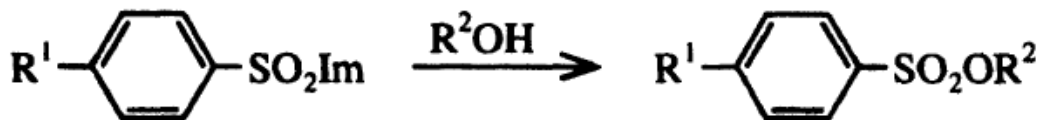
Осуществлен синтез [106] 2-бензотриазолида и бензимидазолида метансульфокислоты; 1,2,4-триазолида и имидазолида бензолсульфокислоты. В качестве исходных веществ были использованы хлорангидриды соответствующих кислот и азотсодержащие гетероциклы: имидазол, 1,2,4-триазол, бензимидазол и бензотриазол. Реакцию проводили при комнатной температуре в безводном эфире или в безводном хлороформе в присутствии триэтиламина:



1.8. Применение азолидов ароматических сульфоновых кислот в синтезе

Имидазолиды ароматических сульфоновых кислот медленнее вступают в реакцию алкоголиза по сравнению с имидазолидами карбоновых кислот. Хотя реакция с фенолами количественно проходит при температуре 100°C в течение нескольких часов, со спиртами в этих условиях реакция проходит с очень небольшими выходами. Однако, в присутствии в каталитических количествах этоксида натрия или амида натрия имидазолиды сульфоновых кислот достаточно быстро количественно реагируют со спиртами экзотермически при

комнатной температуре с образованием эфиров сульфоновых кислот (сульфонатов) [109]:



Reaction with basic catalyst at room temperature

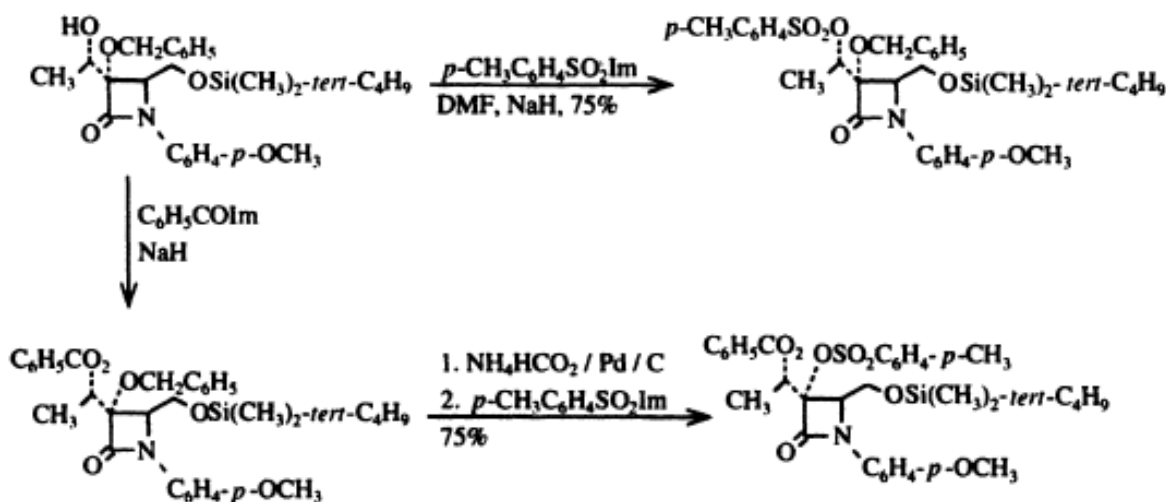
Reaction in the melt, 100 °C
(without catalyst).

R ¹	R ²	Yield (%)
H	C ₆ H ₅	90
CH ₃	C ₆ H ₅	97
CH ₃	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	78

R ¹	R ²	Catalyst	Yield (%)
CH ₃	CH ₃	CH ₃ ONa	70
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ ONa	84
CH ₃	C ₂ H ₅	ImNa	74
CH ₃	C ₂ H ₅	1 <i>N</i> NaOH	82
<i>p</i> -C ₆ H ₅ N=N-	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ OH	91
CH ₃	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	NaNH ₂	72
NH ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ ONa	76
H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ ONa	93
CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ ONa	97

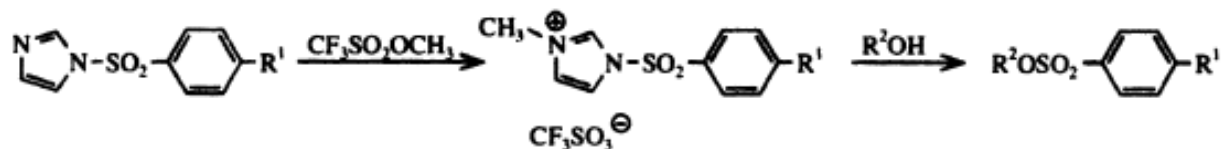
Сульфонаты также могут быть получены с высокими выходами при алкоголизе имидазолидов в присутствии гидроксид аниона.

Ниже показаны примеры синтеза сульфонатов:

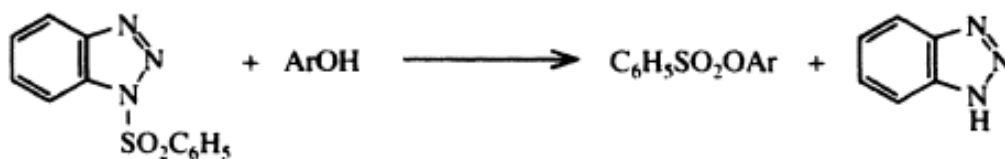


Также сульфонаты могут быть получены из имидазолидов ароматических сульфоновых кислот в реакции со спиртами или фенолами без катализатора при

участии более реакционноспособного трифторметансульфоната 1-арил сульфонил-3-метилимидазолия по следующей схеме:

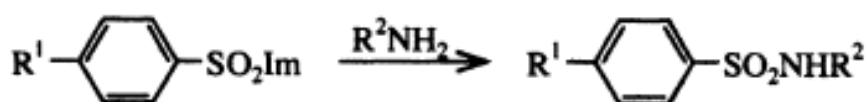


В получении ароматических сульфоновых эфиров могут также использоваться бензотриазолиды по схеме:



Ar	Yield (%)
4-ClC ₆ H ₄	88
3-CH ₃ OC ₆ H ₄	91
4-CH ₃ OC ₆ H ₄	99
2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	62
3,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	96
1-naphthyl	51

Реакция имидазолидов ароматических сульфоновых кислот с первичными аминами при продолжительном нагревании выше 100°C с образованием сульфонамидов происходит по следующей схеме:

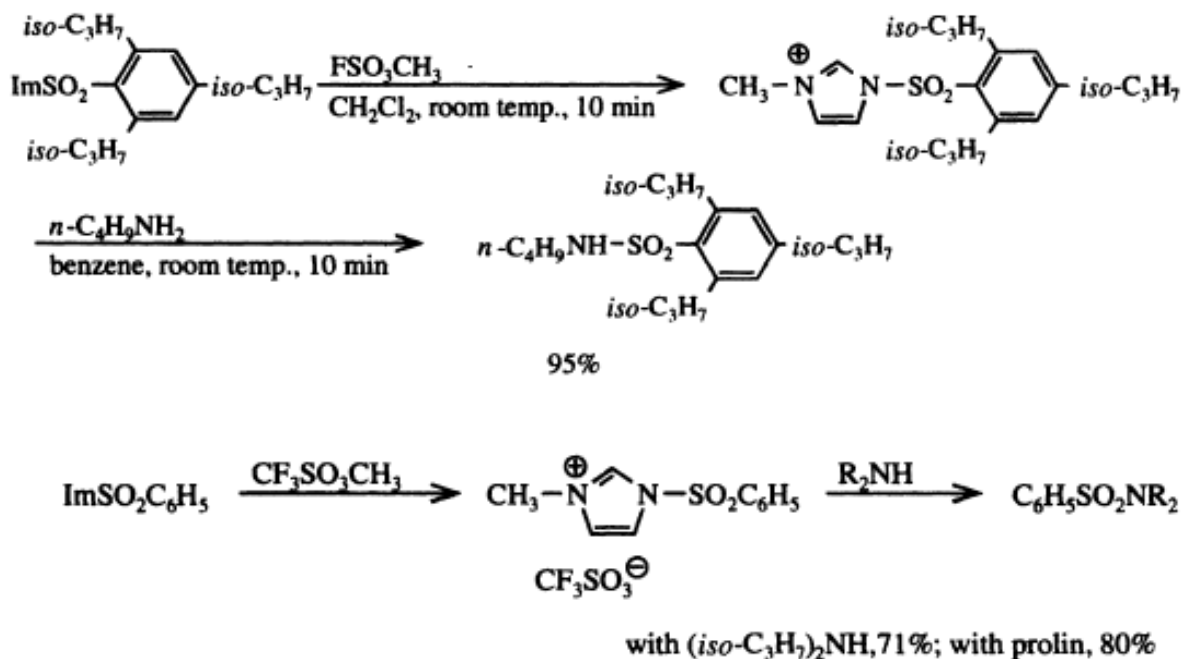


R ¹	R ²	Yield (%)
CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	89
H	C ₆ H ₅ CH ₂	88
CH ₃	C ₆ H ₅	88
NH ₂	C ₆ H ₅	86

Кроме того, имидазолиды ароматических сульфоновых кислот быстро образуют комплексы с нитратом серебра, которые значительно быстрее подвергаются аминолиту. В данном случае связывание неподеленной

электронной пары атома азота в комплекс приводит к увеличению реакционной способности имидазолида за счет увеличения электроотрицательности атомов азота в азольном кольце.

Подобный эффект наблюдается при N-метилировании имидазолида с использованием в качестве катализатора метилового эфира фторсульфоновой кислоты [110] или метилового эфира трифторметилсульфоновой кислоты [111]:

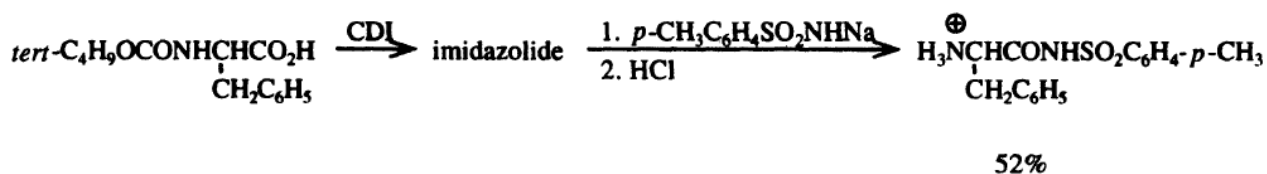


Описанный выше эффект используется также в тех случаях, когда соли N-арилсульфонил-N'-метилимидазолия как интермедиаты подвергаются в водных растворах аминолизу быстрее, чем гидролизу [112].

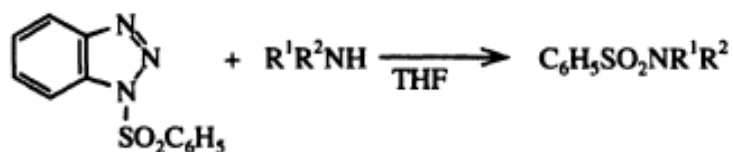
N-ацилсульфонамиды синтезируются из имидазолидов карбоновых кислот и сульфонамидов [113] по схемам:



Z = C₆H₅CH₂OCO, R = C₈H₁₇; n: 2, 77%; n: 3, 33%



Сульфонамиды также могут быть получены при реакции аминов с N-сульфонилбензотриазолом в ТГФ [114]:



R ¹	R ²	Yield (%)
C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	H	93
-(CH ₂) ₅ -		99
C ₆ H ₅	H	87
C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	78

В этом случае алифатические первичные амины и пиридин реагируют даже при комнатной температуре, тогда как вторичные алифатические амины требуют повышения температуры. Первичные и вторичные ароматические амины требуют повышения температуры с использованием N-метилимидазола в качестве катализатора.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сильно полярная и липофобная природа молекулы таурина, которая препятствует проникновению таурина из крови в мозг, вероятно, является основным недостатком таурина в лечении различных заболеваний, в частности, эпилепсии (эпилептических приступов). Поэтому вещества, которые менее ионизированы и более липофильны, чем таурин, но все-таки содержащие тауриноподобный фрагмент, оказывающий ингибиторное действие, могут, предположительно, быть эффективными антиконвульсантами и полезными в предупреждении эпилептических симптомов у человека [95].

Синтез производных таурина к настоящему времени осуществляется в двух направлениях. Первое направление – это синтез таурина или его алкилпроизводных, замещенных по амино- и (или) сульфоновой группам. Второе направление – синтез полипептидов, содержащих в своей структуре фрагмент таурина.

Возникновение пептидной связи – это наиболее важный момент в синтезе пептидомиметиков, поскольку данное образование может привести к получению биологически активных аналогов с улучшенными свойствами, особенно это касается биоаккумуляции и метаболической стабильности. Введение сульфамидной группы увеличивает полярность молекулы, и связь N-H в сульфамиде приобретает более кислый характер по сравнению с карбамидом. Кроме того, благодаря геометрии атома серы сульфамидная связь структурно подобна тетрагональному пространственному строению интермедиата в реакции ферментативного гидролиза амидной связи. Таким образом, создание указанных соединений вносит значительный вклад в развитие новых лекарств. Новые направления в синтезе строительных блоков сульфамидопептидов, таких как β -замещенные аминокислоты, и эффективные методы образования сульфамидной связи, делают возможным

получение большого количества олигомеров, потенциалом применимых в различных отраслях [69].

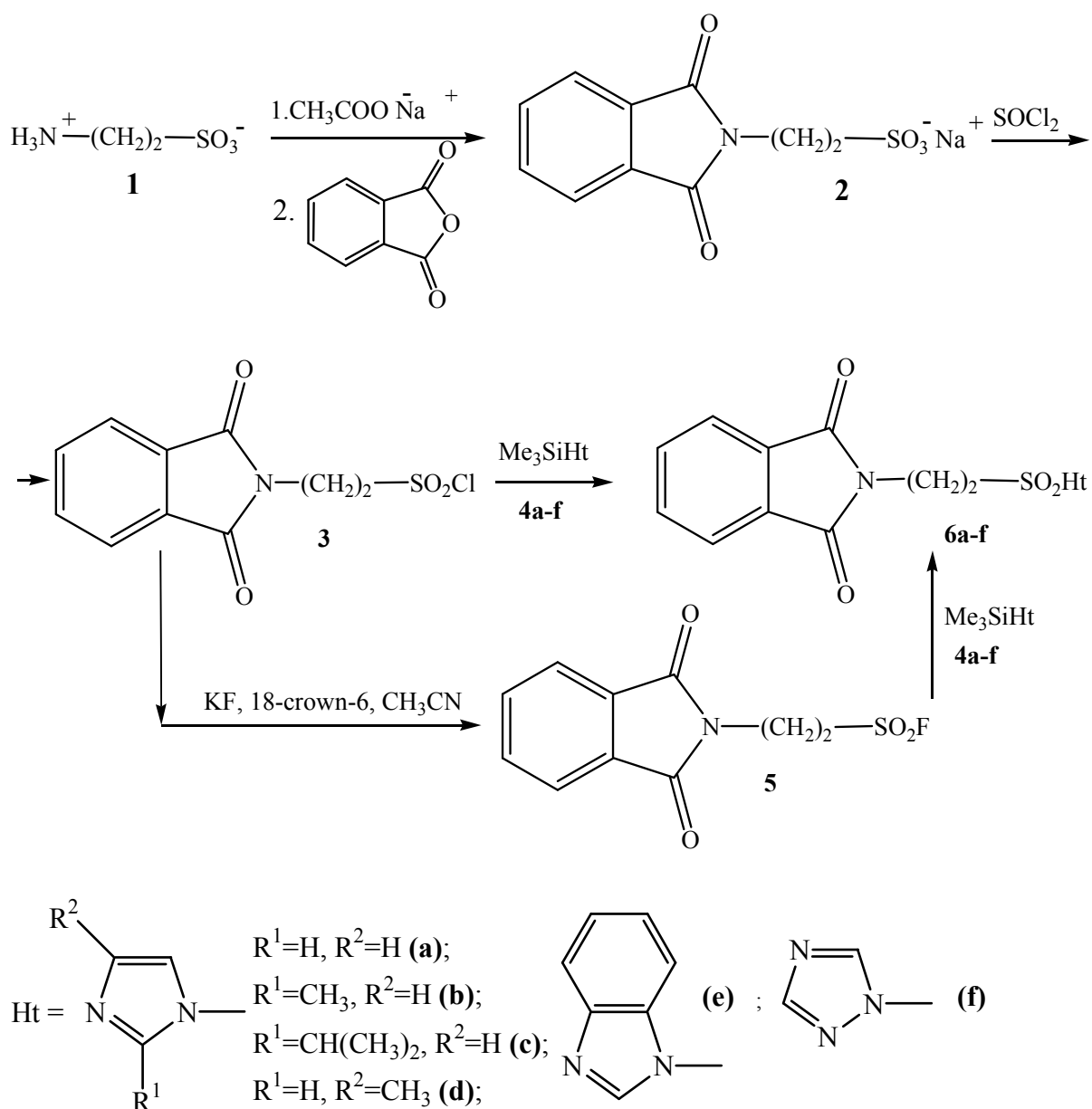
Замена пептидной связи различными заменителями – широко распространенная стратегия улучшения биологической активности, физико-химических свойств и устойчивости пептидов [115-117]. В прошлом было разработано большое количество модифицированных пептидов (азапептиды, депсипептиды и т.д.) [118]. Среди них пептидосульфонамиды были признаны строительными блоками не только при получении пептидомиметиков, но также для разработки ингибиторов энзимов, катализаторов и др. [69, 119-121]. Вследствие свойственной α -пептидосульфонамидам химической неустойчивости большинство исследований пептидов, содержащих группу $-SO_2NH-$, ограничивались изучением β -пептидосульфонамидов [70]. Они имеют геометрическое сходство с четырехгранным интермедиатом, образующимся при расщеплении пептидной связи. Их полярность и способность к образованию водородных связей больше, чем у природных пептидов [76]. Кроме того, устойчивость пептидосульфонамидов пептидомиметиков при расщеплении протеазами значительно выше.

В последнее время успешные попытки синтеза сульфонилхлоридов защищенных аминокислот открыли нам возможный ход для получения сульфонилфторидов аминокислот для возможного использования в будущем как селективных ингибиторов протеазы и для протеолитического применения. Также из указанных галогенидов 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты были получены неизвестные ранее азолиды 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты, *N*-(6-*R*-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-фталимидоэтансульфонамиды и *N*-(6-*R*-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-аминоэтансульфонамиды, которые представляют интерес с точки зрения изучения их биологической активности и применения в возможном дальнейшем синтезе пептидомиметиков.

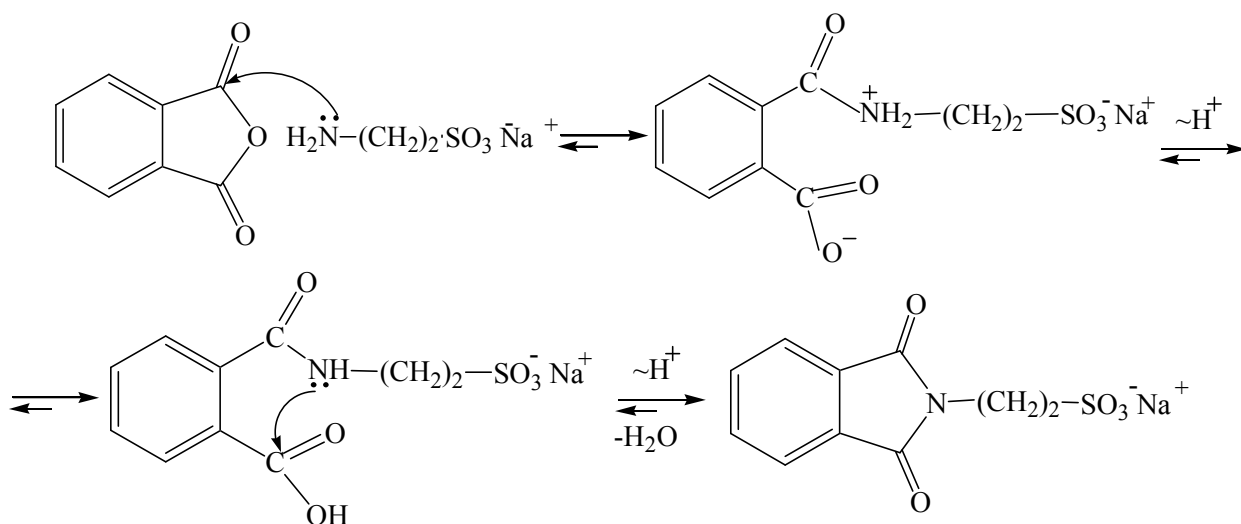
2.1. Синтез азолидов 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты

Азолиды 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты получали двумя способами:

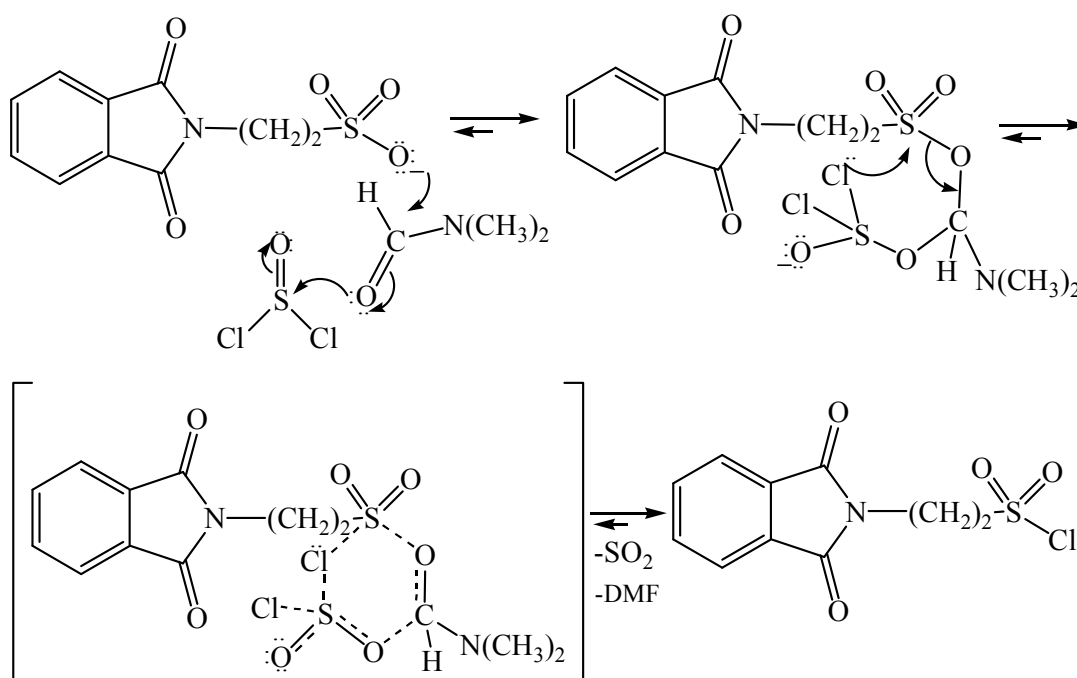
- 1) при взаимодействии 2-фталимидоэтансульфонилхлорида с *N*-триметилсилилазолами [122];
- 2) при взаимодействии 2-фталимидоэтансульфонилфторида с *N*-триметилсилилазолами [123].



На первой стадии синтеза получали 2-фталимидоэтансульфонат натрия **2** при взаимодействии 2-аминоэтансульфоновой кислоты с ацетатом натрия и фталевым ангидридом в уксусной кислоте [124]:



На второй стадии при взаимодействии **2** с тионилхлоридом в присутствии ДМФА получили 2-фталимидоэтансульфонилхлорид **3** [68]:



2-Фталимидоэтансульфонилхлорид **3** получали при комнатной температуре путем перемешивания растворенного в ацетонитриле 2-фталимидоэтансульфонилхлорида **3** с фторидом калия в присутствии эфира 18-краун-6 [94].

N-Триметилсилилазолы **4a–f** получали при кипячении соответствующих азолов с ГМДС с последующей вакуумной перегонкой соединений **4a–f** [125].

Азолиды 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты **6a–f** синтезировали при взаимодействии растворенного в хлороформе 2-фталимидоэтансульфонилхлорида **3** [122] или 2-фталимидоэтансульфонилфторида **5** [123] с *N*-триметилсилилазолами **4a–f** при перемешивании при комнатной температуре.

В таблицах 1 и 2 отражены физико-химические характеристики синтезированных соединений **6a–f**, данные элементного анализа, ИК и ¹H ЯМР спектроскопии.

Таблица 1

**Физико-химические характеристики синтезированных азолидов
2-фталимидоэтансульфоновой кислоты**

Продукты	Выход, %		Время синтеза, ч		Температура плавления, °C
	из соединения 3	из соединения 5	из соединения 3	из соединения 5	
6a	91	95	1.5	0.75	128-130
6b	76	78	6	4	119-120
6c	73	80	8	7.5	113-115
6d	84	84	3	1	123-125
6e	83	90	5	3.5	133-135
6f	90	95	5	4	107-110

Таблица 2

**Данные элементного анализа, ИК и ¹H ЯМР спектроскопии азолидов
2-фталимидоэтансульфоновой кислоты**

Продукты	ИК спектр, ν, см ⁻¹	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.д.	Данные элементного анализа	
			найдено, %	вычислено, %
6a	1333 (SO ₂), 1783 (CO), 905 (S-N)	3.40 т (2H, CH ₂ SO ₂), 4.55 т (2H, CH ₂ N), 7.26 д (1H, H5, Ht), 7.67 д (1H, H4, Ht), 8.11 с (1H, H2, Ht).	C 51.20; H 3.58; N 13.69; S 10.51.	C 51.15; H 3.61; N 13.77; S 10.49.

6b	1330 (SO ₂), 1779 (CO), 902 (S-N)	2.45 с (3H, CH ₃ , Ht), 3.68 т (2H, CH ₂ SO ₂), 4.42 т (2H, CH ₂ N), 7.18 д (1H, H5, Ht), 7.76 д (1H, H4, Ht)	C 52.58; H 3.97; N 13.23; S 9.97.	C 52.66; H 4.08; N 13.17; S 10.03.
6c	1335 (SO ₂), 1781 (CO), 907 (S-N)	1.33 д (6H, 2CH ₃ , Ht), 3.56 м (1H, CH, Ht), 4.07 т (2H, CH ₂ SO ₂), 4.36 т (2H, CH ₂ N), 7.08 д (1H, H5, Ht), 7.69 д (1H, H4, Ht).	C 55.38; H 4.92; N 12.26; S 9.10.	C 55.33; H 4.90; N 12.11; S 9.22.
6d	1338 (SO ₂), 1784 (CO), 909 (S-N)	2.26 с (3H, CH ₃ , Ht), 3.95 т (2H, CH ₂ SO ₂), 4.39 т (2H, CH ₂ N), 6.97 с (1H, H5, Ht), 7.20 с (1H, H2, Ht).	C 52.60; H 4.12; N 13.21; S 10.05.	C 52.66; H 4.08; N 13.17; S 10.03.
6e	1337 (SO ₂), 1785 (CO), 908 (S-N)	3.30 т (2H, CH ₂ SO ₂), 4.45 т (2H, CH ₂ N), 7.26 м (1H, H5, Ht), 7.65 м (1H, H6, Ht), 7.90 д (1H, H4, Ht), 8.26 д (1H, H7, Ht), 8.47 с (1H, H2, Ht)	C 57.38; H 3.59; N 12.07; S 9.12.	C 57.46; H 3.66; N 11.83; S 9.02.
6f	1332 (SO ₂), 1780 (CO), 903 (S-N)	3.35 т (2H, CH ₂ SO ₂), 4.48 т (2H, CH ₂ N), 7.92 с (1H, H5, Ht), 8.09 с (1H, H3, Ht)	C 47.12; H 3.22; N 18.21; S 10.52	C 47.06; H 3.27; N 18.30; S 10.46

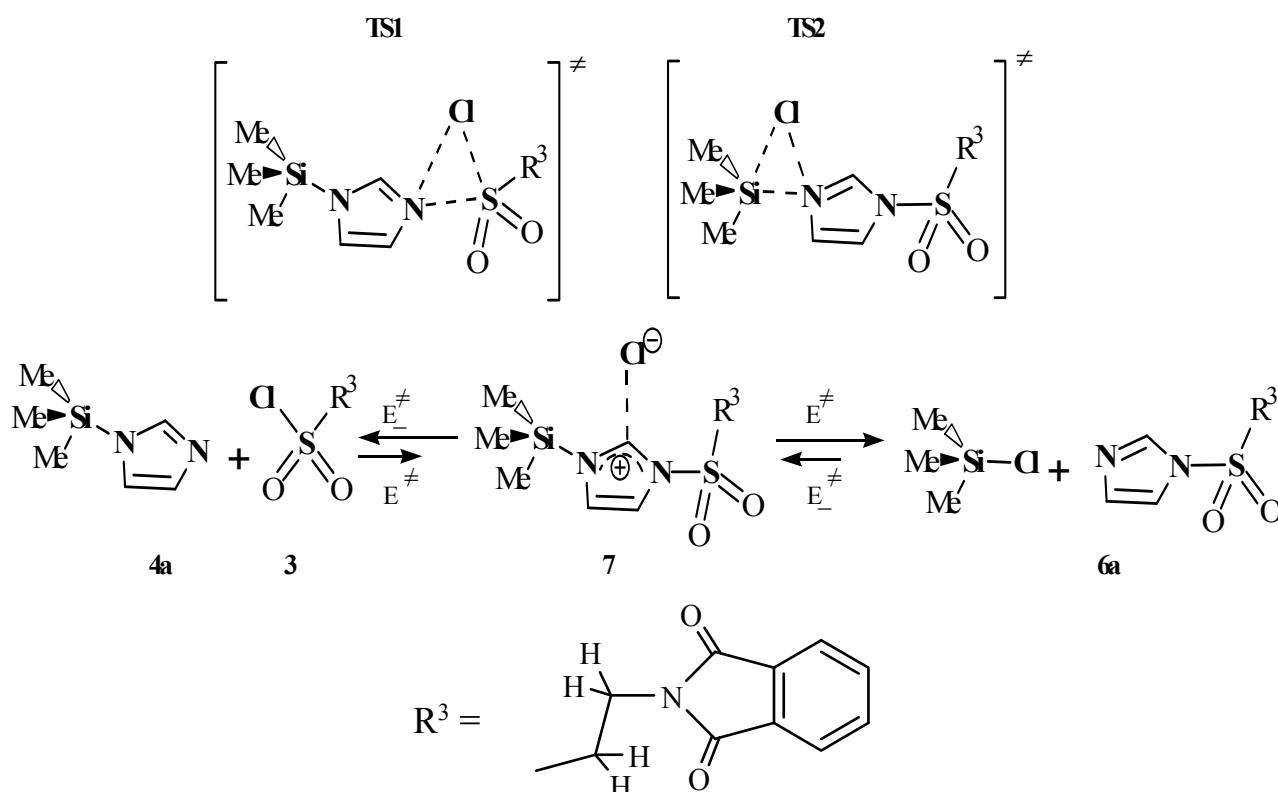
2.2. Квантово-химическое изучение синтеза азолидов

2-фталимидоэтансульфоновой кислоты на примере имидазолида

2-фталимидоэтансульфоновой кислоты

Проведено квантово-химическое исследование механизма взаимодействия 2-фталимидоэтансульфонилгалогенидов **3**, **5** с *N*-триметилсилилимидазолом **4a**. Расчет проведен с использованием метода DFT/PBE в базисном наборе 3z, аналогичном базисному набору cc-pVTZ, в программе PRIRODA 4.11 [126].

Показано, что образование имидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты **6a** может происходить по следующей схеме:



Первой стадией реакции является нуклеофильная атака незамещенным азотным центром *N*-триметилсилилимидазола **4a** атома серы 2-фталимидоэтансульфонилхлорида **3** с одновременным разрывом связи S–Cl, формированием переходного состояния **TS1** и промежуточного интермедиата **7**, представляющего собой тесную ионную пару аниона хлора и катион-делокализованного дизамещенного имидазольного гетероцикла с сохранившейся связью N–Si и вновь образованной ковалентной связью N–S. При этом анион хлора находится над плоскостью гетероцикла.

Второй стадией реакции является миграция хлораниона с позиции в интермедиате **7** на кремниевый центр с одновременным разрывом связи N–Si (что можно классифицировать как ипсо-замещение), формированием переходного состояния **TS2** и целевых продуктов реакции – триметилхлорсилана и имидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты **6a**.

На рис. 1 – рис. 3 показаны пространственные модели изображенных на приведенной выше схеме переходных состояний TS1, TS2 и промежуточного интермедиата **7**.

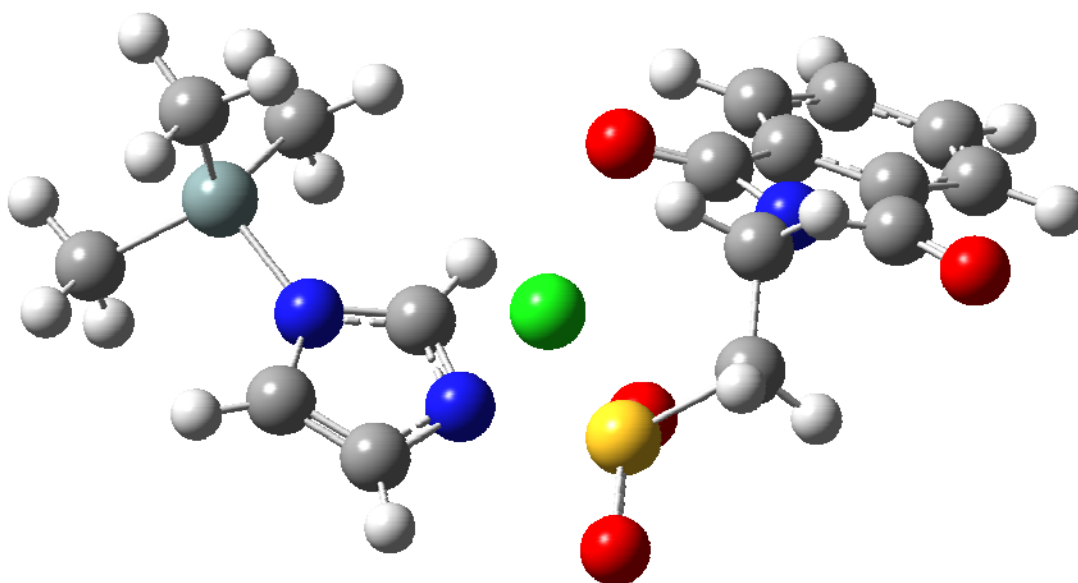


Рис. 1. Переходное состояние TS1, образовавшееся при нуклеофильной атаке незамещенным азотным центром N-триметилсилилимидазола 4а атома серы 2-фталимидоэтансульфонилхлорида 3

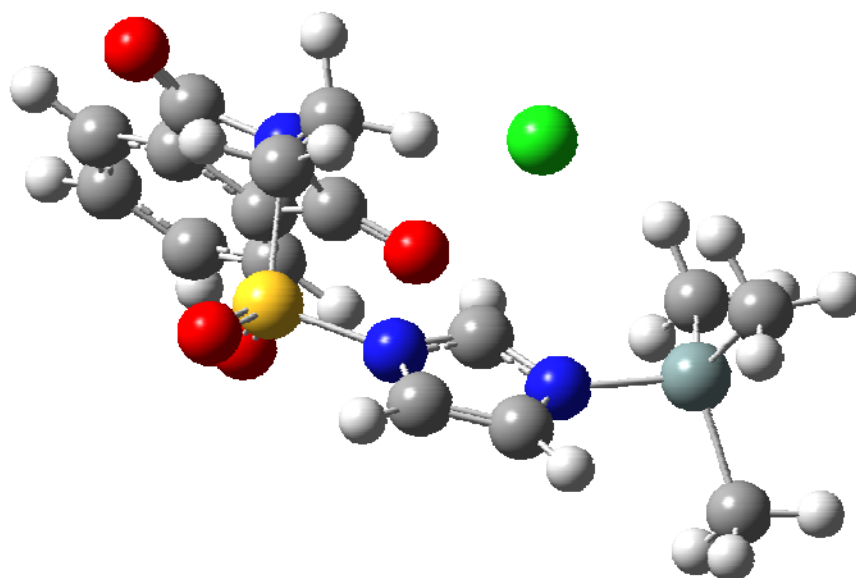


Рис. 2. Промежуточный интермедиат 7, образовавшийся при нуклеофильной атаке незамещенным азотным центром N-триметилсилилимидазола 4а атома серы 2-фталимидоэтансульфонилхлорида 3

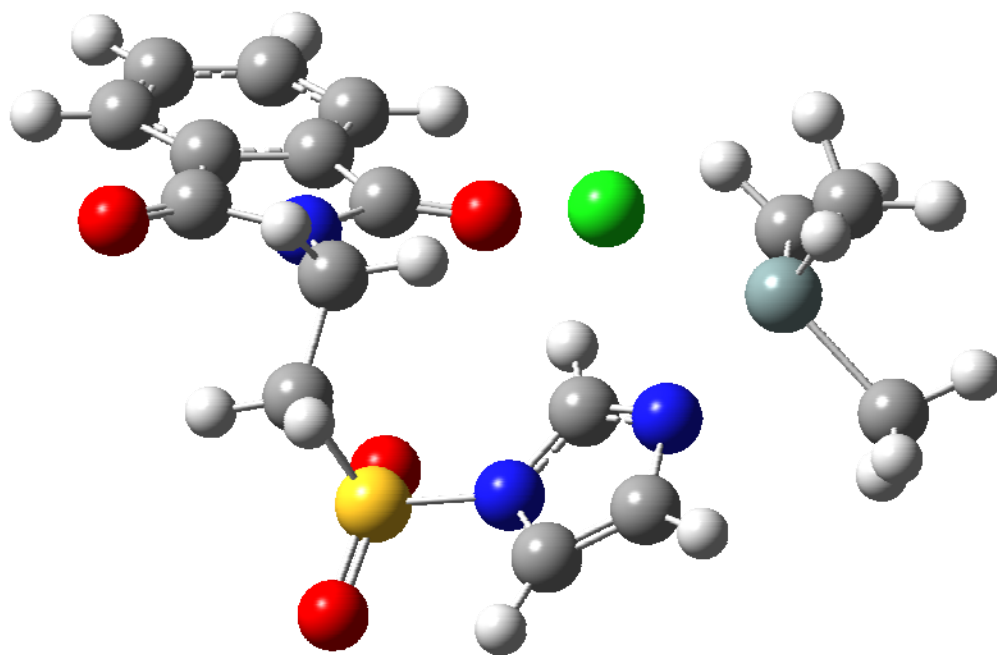
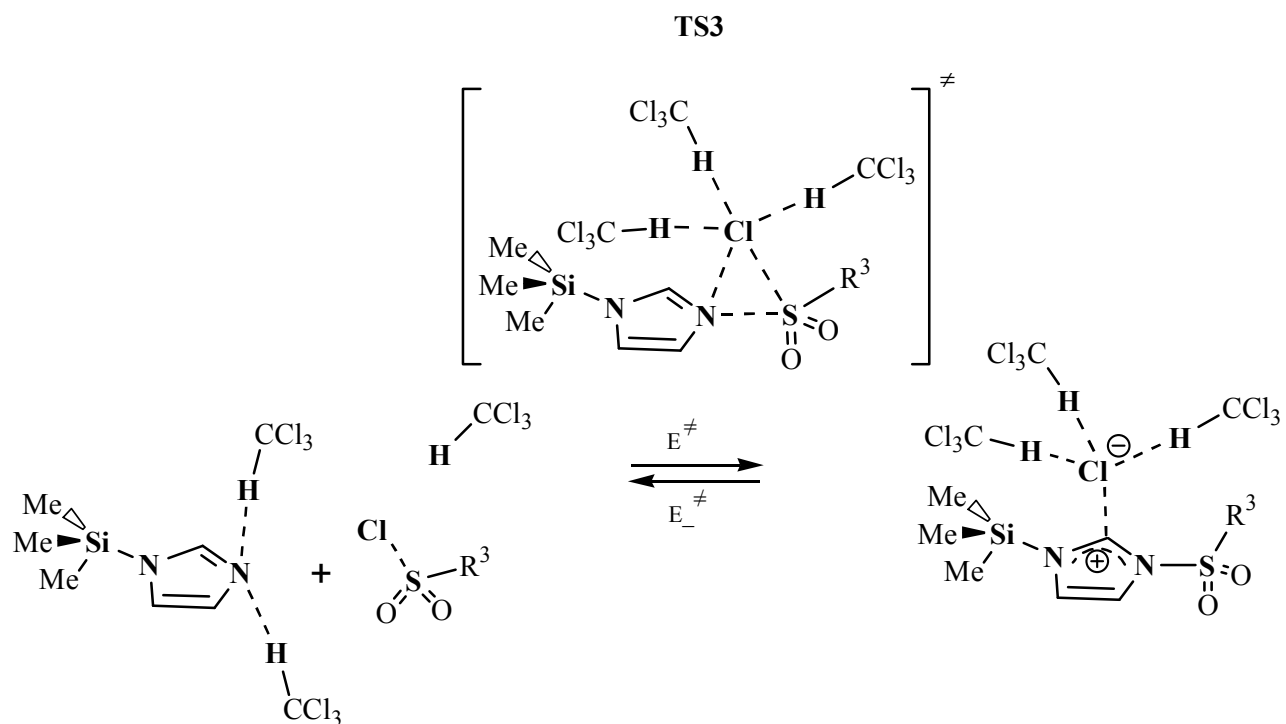


Рис. 3. Переходное состояние TS2, образовавшееся при нуклеофильной атаке незамещенным азотным центром N-триметилсилилимидазола 4a атома серы 2-фталимидоэтансульфонилхлорида 3

Энергия активации для прямого направления первой стадии реакции составляет 103.81 кДж/моль, для обратного направления, соответственно, – 74.77 кДж/моль (таблица 3). То есть термодинамическое равновесие должно было бы быть сдвинуто в сторону исходных соединений, однако энергетическая специфика второй стадии реакции способствует итоговому сдвигу равновесия в сторону целевых продуктов, так как для прямого направления второй стадии реакции энергия активации составляет 44.77 кДж/моль, для обратного направления соответственно 103.85 кДж/моль (таблица 3). При этом суммарный экзотермический тепловой эффект реакции составляет 30.04 кДж/моль.

Сольватация хлора тремя молекулами хлороформа (переходное состояние TS3) повышает энергию активации обратного направления первой стадии реакции в сравнении с газофазным приближением на 29.29 кДж/моль (таблица 3), делая первую стадию реакции полностью равновесным процессом.



На рис. 4 – рис. 6 показаны пространственные модели соединений **4a** и **3**, промежуточного интермедиата **7** и переходного состояния **TS1** (**TS3**) с учетом сольватации молекулами хлороформа.

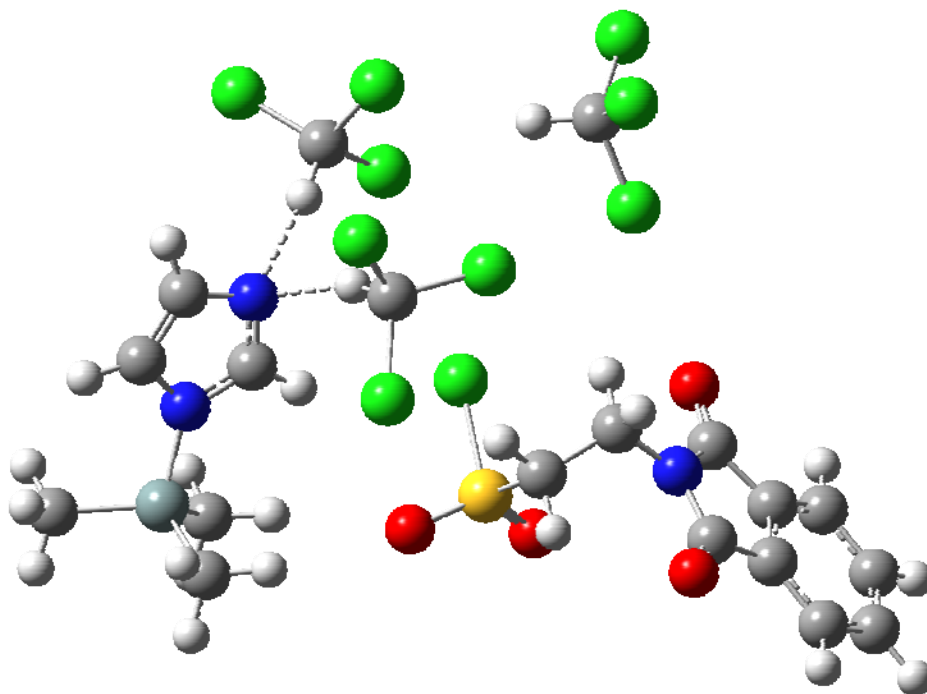


Рис. 4. N-триметилсилилимидазол 4a и 2-фталимидоэтансульфонилхлорид 3 с учетом сольватации молекулами хлороформа

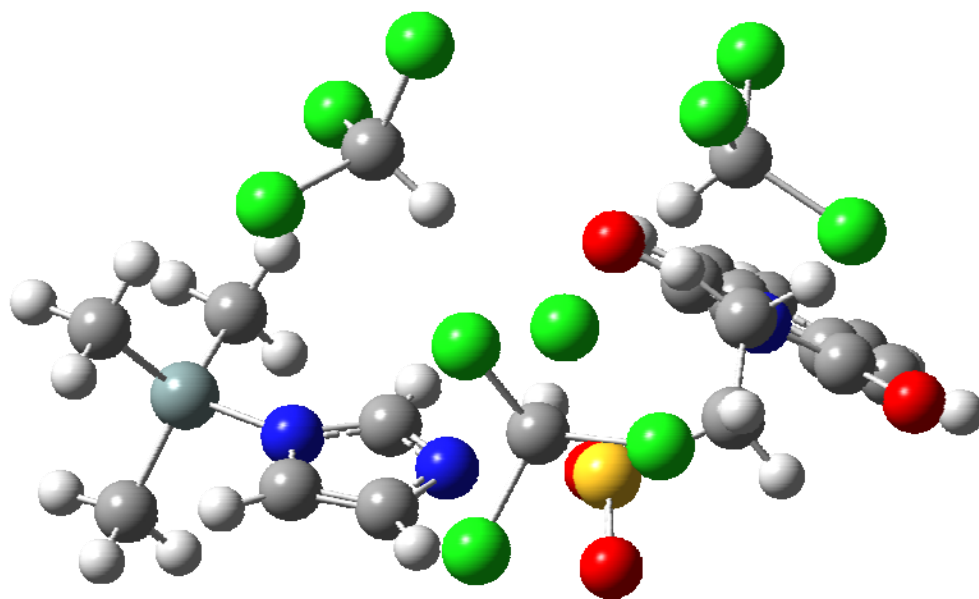


Рис. 5. Переходное состояние TS3 (TS1 с учетом сольватации молекулами хлороформа)

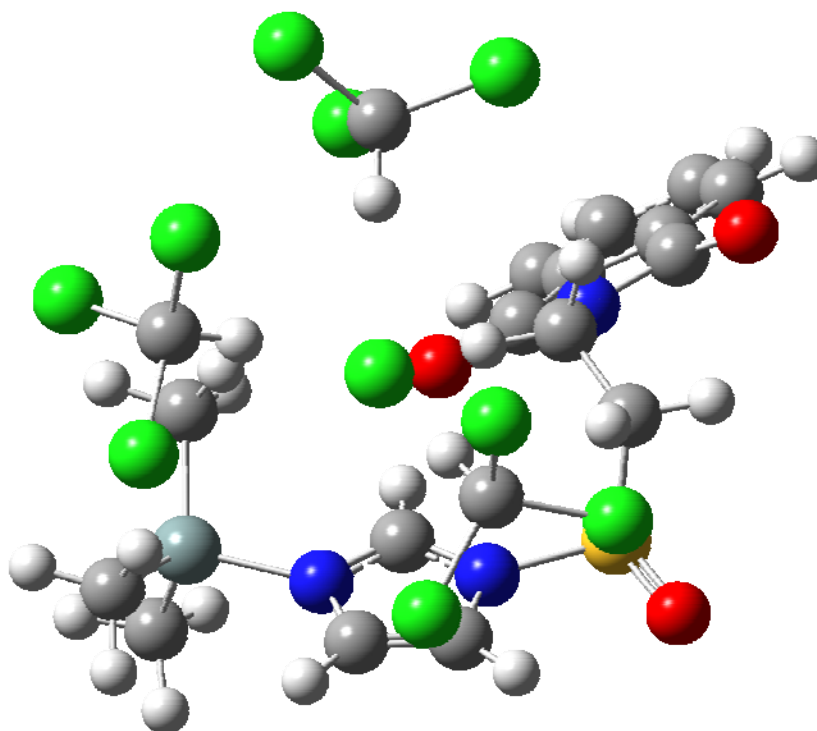
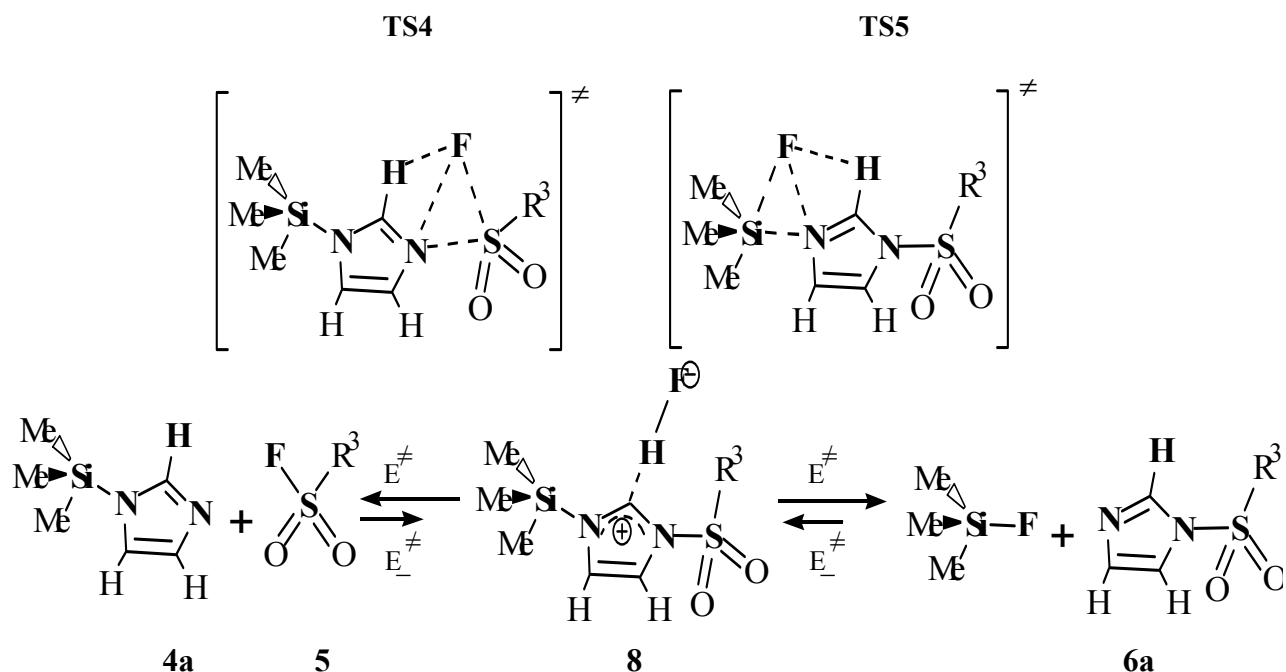


Рис. 6. Промежуточный интермедиат 7 с учетом сольватации молекулами хлороформа

Реакция 2-фталимидоэтансульфонилфторида с *N*-триметилсилил-имидазолом реализуется формально в две стадии по схеме:



В первой стадии реакции при нуклеофильной атаке имидазольного незамещенного азота на сульфонильный атом серы происходит миграция фтора в плоскости гетероцикла (а не над ним, как в случае с хлорпроизводным) с образованием переходного состояния **TS4** и донорно-акцепторного комплекса **8**. При этом активационный барьер прямого направления данной стадии составляет 139.33 кДж/моль. Энергия активации для прямого направления второй стадии реакции составляет 34.98 кДж/моль, для обратного направления соответственно – 159.62 кДж/моль (таблица 3). Целевыми продуктами данной стадии являются соответственно триметилсилилфторид и имидазолид 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты. Суммарный экзотермический тепловой эффект реакции составляет 61.67 кДж/моль.

Миграция фтора во второй стадии от интермедиата **8** к атому кремния происходит, практически в плоскости кольца, так как фтор в переходных состояниях **TS4** и **TS5** выступает из плоскости не так сильно, как это имело место для хлорсодержащих переходных состояний **TS1** и **TS2**.

На рис. 7 – рис. 9 показаны пространственные модели представленных на приведенной выше схеме переходных состояний TS4, TS5 и промежуточный интермедиат 8.

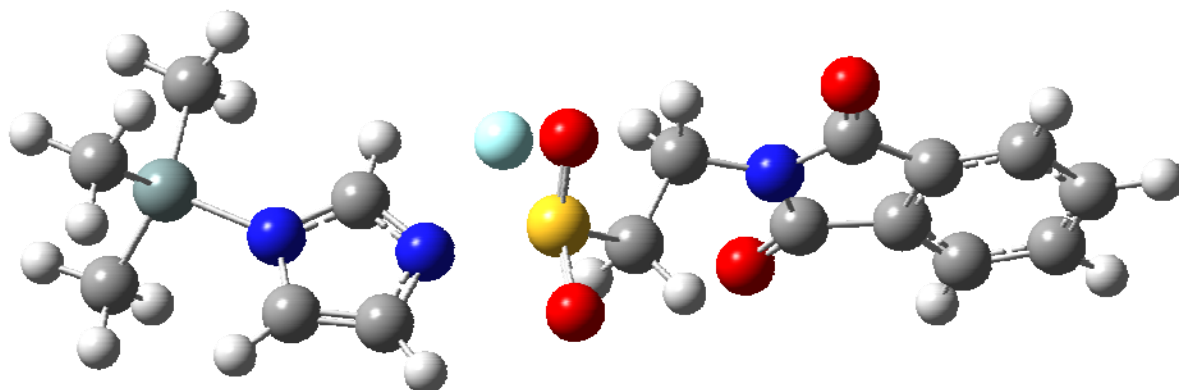


Рис. 7. Переходное состояние TS4, образовавшееся при нуклеофильной атаке незамещенного атома азота N-триметилсилилимидазола 4a на атом серы 2-фталимидоэтансульфонилфторида 5

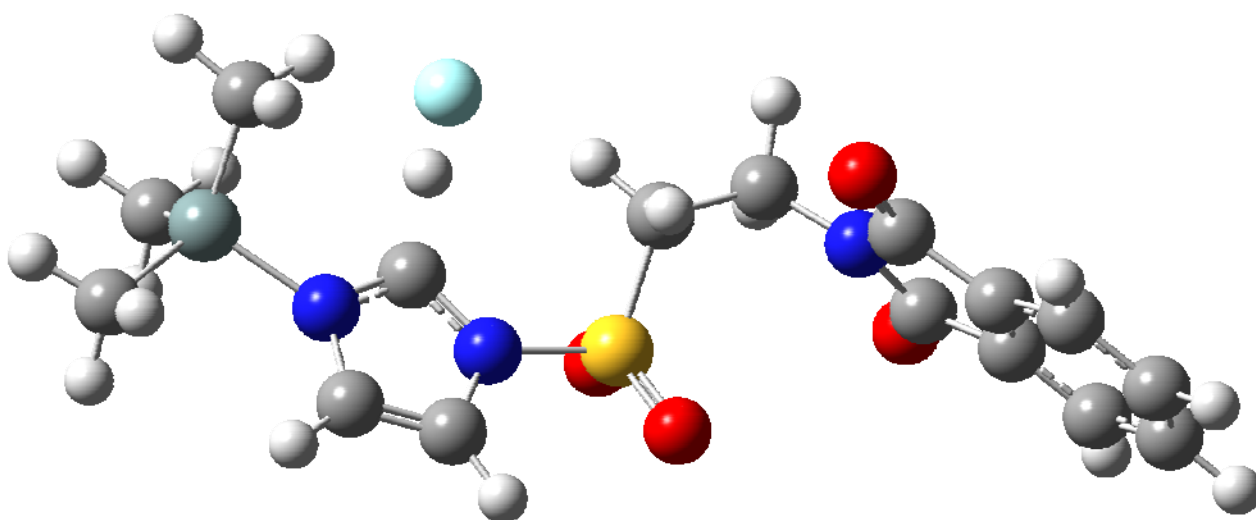


Рис. 8. Промежуточный интермедиат 8, образовавшийся при нуклеофильной атаке незамещенного атома азота N-триметилсилилимидазола 4a на атом серы 2-фталимидоэтансульфонилфторида 5

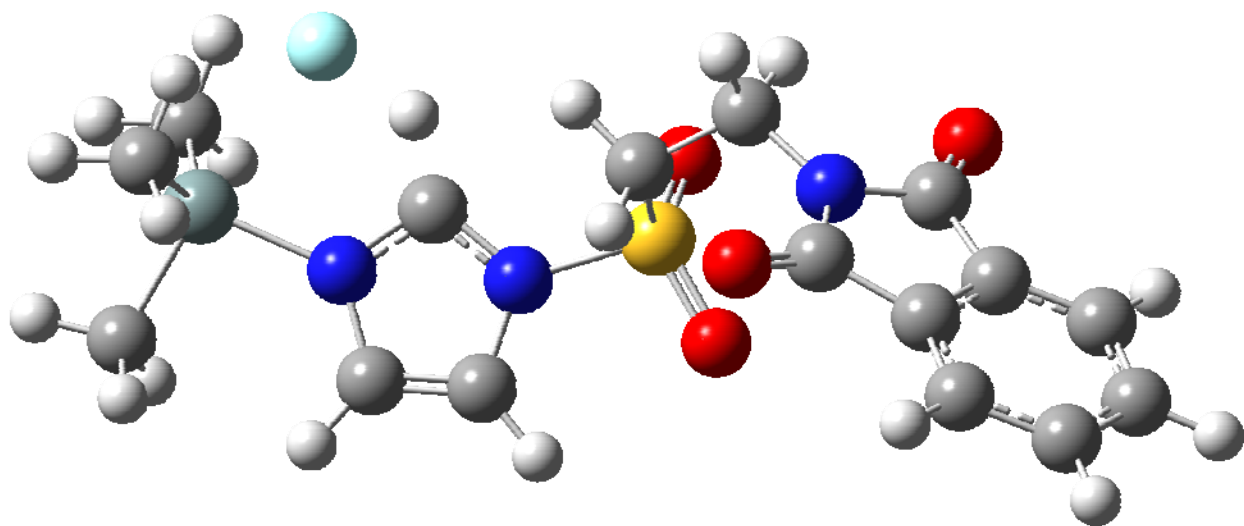
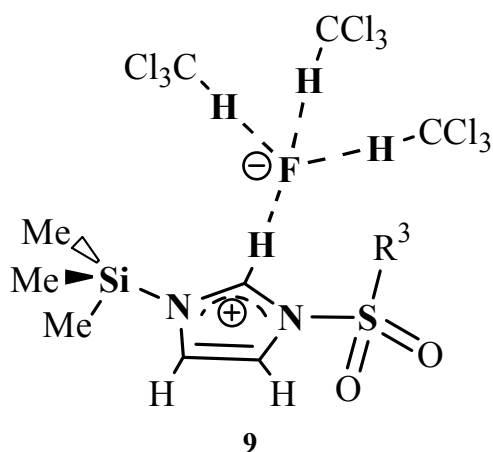


Рис. 9. Переходное состояние TS5, образовавшееся при нуклеофильной атаке незамещенного атома азота N-триметилсилилимидазола 4a на атом серы 2-фталимидозтансульфонилфторида 5

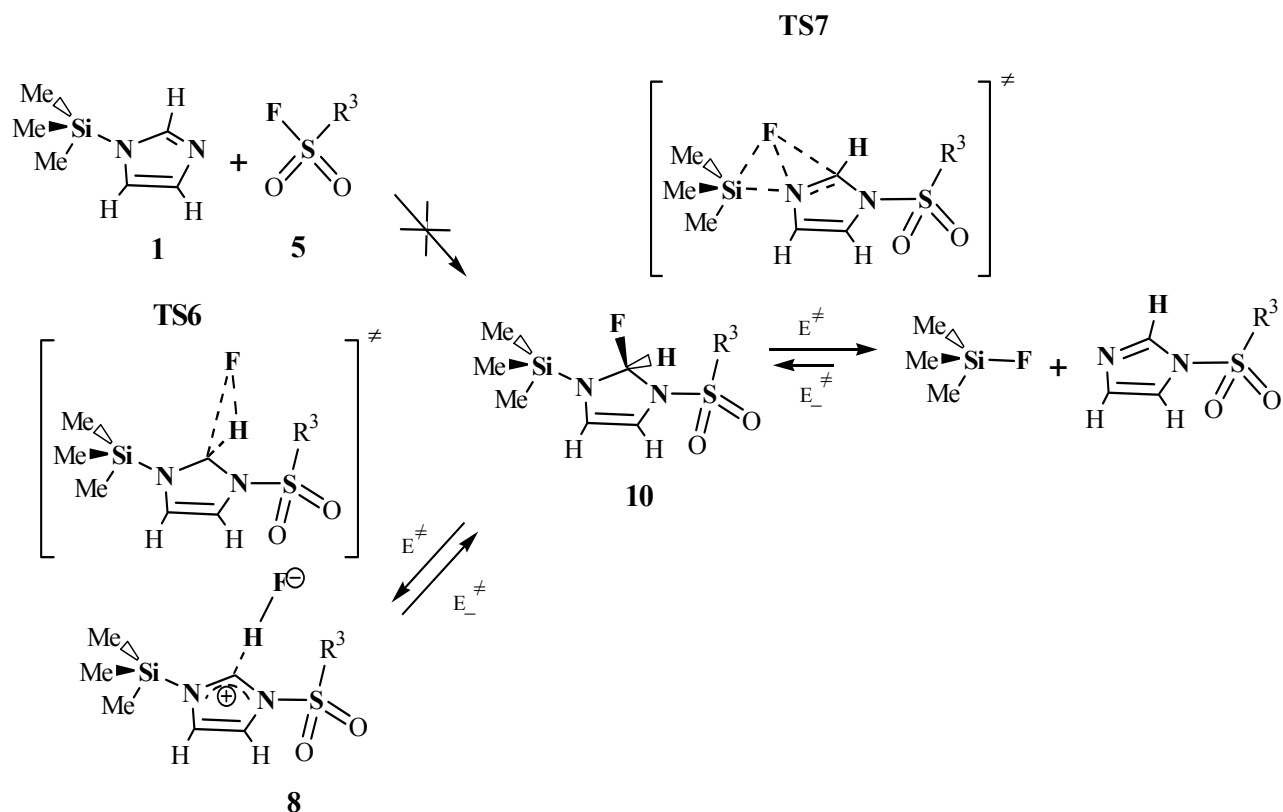
Отдельно надо остановиться на структурных особенностях интермедиата **8**. Данный донорно-акцепторный комплекс, в силу большой электроотрицательности атома фтора и, соответственно, его протонофильности, имеет практически сформированную H–F связь, при этом значительно разрыхляется связь водорода с углеродом гетероцикла.



Система выглядит экзотической, но как видно из геометрии интермедиата **8**, сольватированного тремя молекулами хлороформа (структура **9**), заполнение координационного окружения фтора посредством связи его с протонами

сольвента, приводит к классической ионной паре, в которой С–Н связь не столь сильно разрыхлена.

Фтор легко переходит из плоской структурной конфигурации интермедиата **8** в sp^3 -гибридизованную форму **10** с энергией активации 8.62 кДж/моль:



Этот процесс равновесный, так как энергия активации обратного направления реакции только на 3.72 кДж/моль больше таковой для прямого направления. Целевые продукты также легко формируются из sp^3 -гибридизованной формы **10** с энергией активации 35.23 кДж/моль. При этом переходное состояние **TS7** не является аналогом переходного состояния **TS5** и фтор лежит не в плоскости гетероцикла, а существенно над ним, фактически являясь аналогом хлорсодержащего переходного состояния **TS2**, разница между ними заключается в том, что **TS2** формируется из тесной ионной пары **7**, а **TS7** — из неионизированного соединения **10**.

На рис. 10 – рис. 12 показаны пространственные модели представленных на приведенной выше схеме переходных состояний TS6, TS7 и промежуточный интермедиат 10.

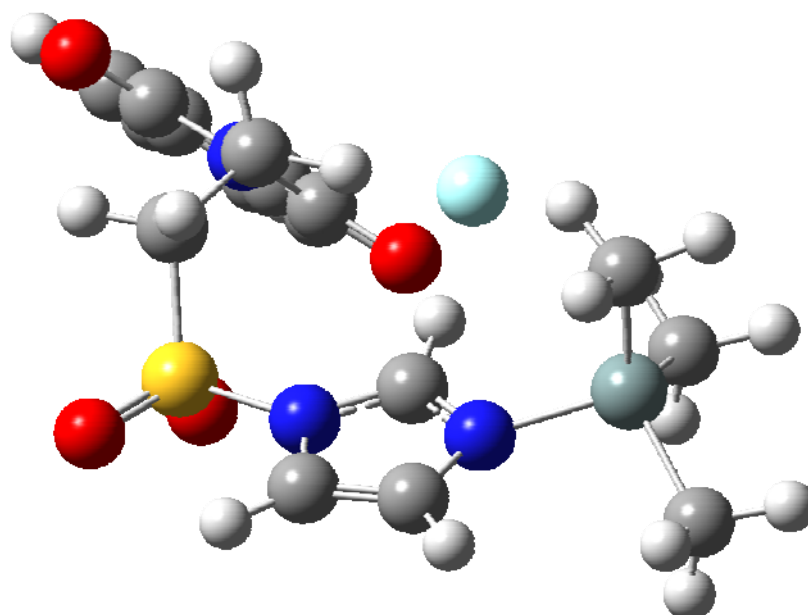


Рис. 10. Переходное состояние TS6, образовавшееся при переходе атома фтора из плоской структурной конфигурации интермедиата 8 в sp^3 -гибридизованную форму 10

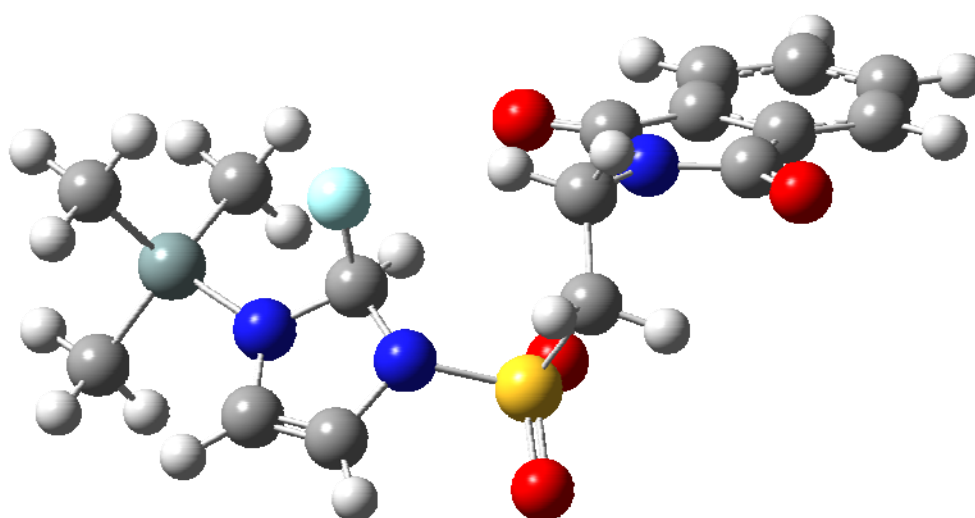


Рис. 11. Промежуточный интермедиат 10

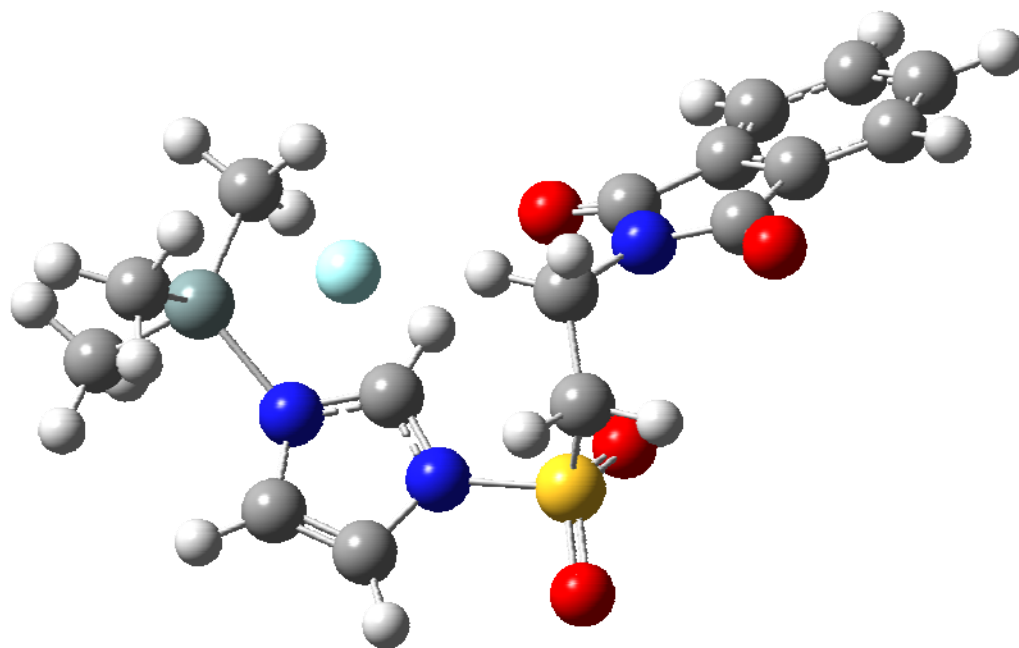


Рис. 12. Переходное состояние TS7, образовавшееся при переходе промежуточного интермедиата 10 в целевое соединение 6a

При учете эффекта сольватации при протекании реакции в хлороформе формирование N–S связи протекает через сольватированное переходное состояние **TS8** и донорно-акцепторный комплекс **11**, представляющие собой фактически свободный анион фтора, сольватированный тремя молекулами хлороформа и протоном S–CH₂ подструктуры. Активационный барьер такой реакции 128.95 кДж/моль (таблица 3), что на 10.38 кДж/моль меньше по сравнению с реакцией в газовой фазе.

На рис. 13 – рис. 15 показаны пространственные модели соединений **4a** и **5**, донорно-акцепторного комплекса **11** и переходного состояния **TS8** с учетом сольватации молекулами хлороформа.

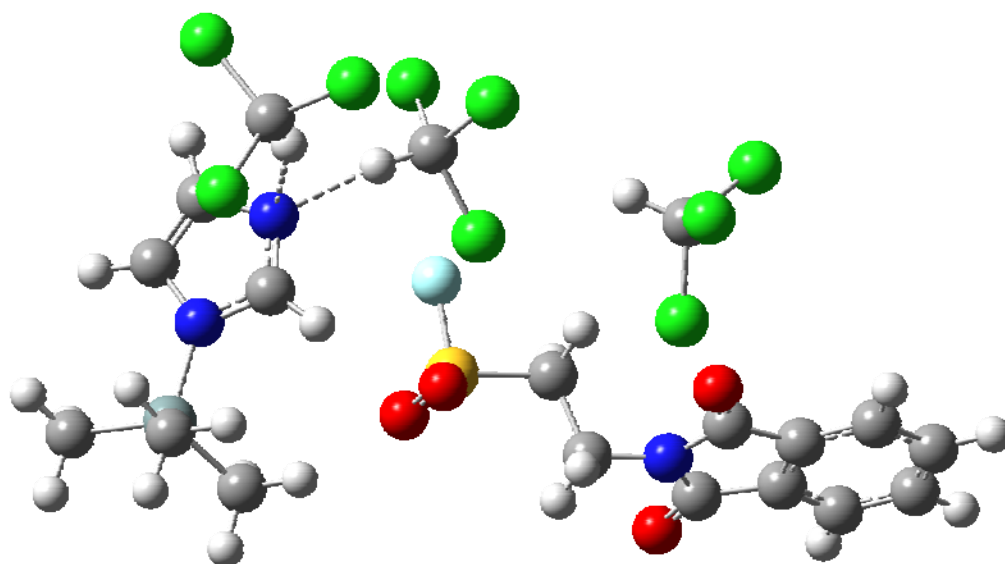
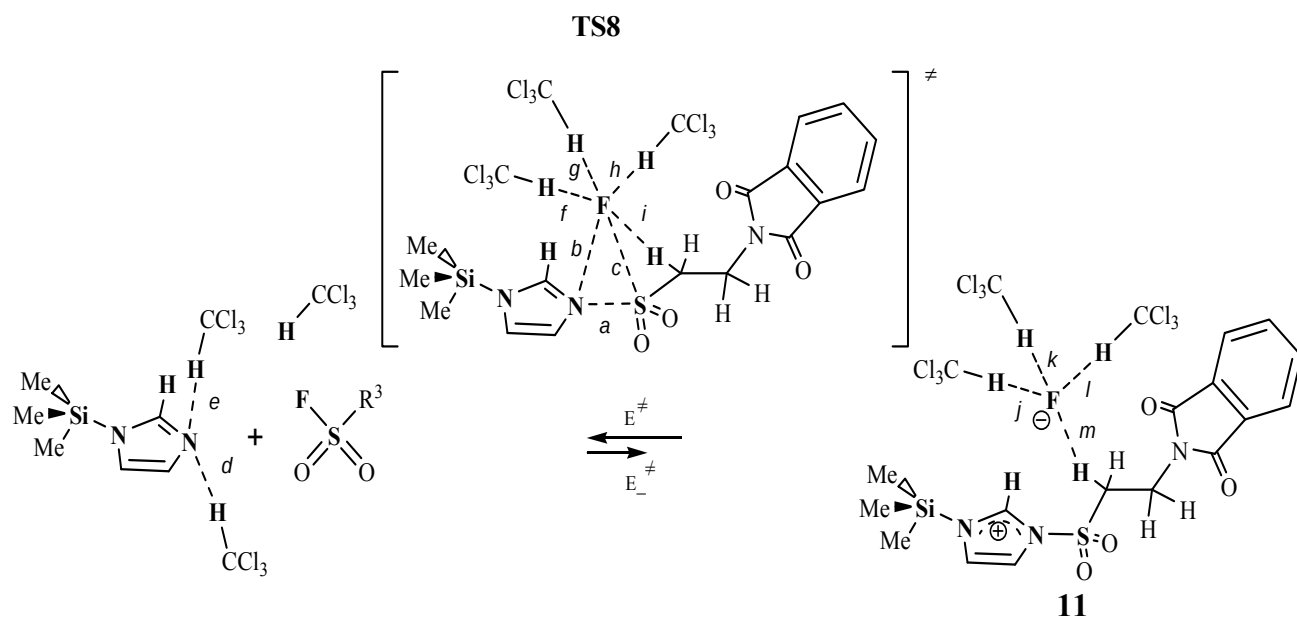
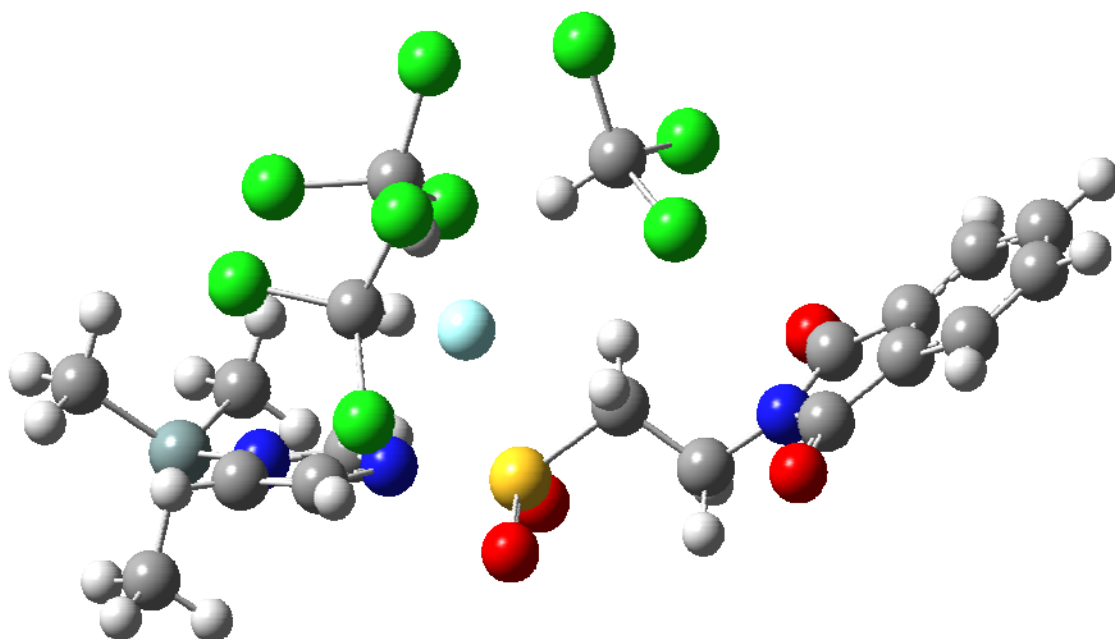
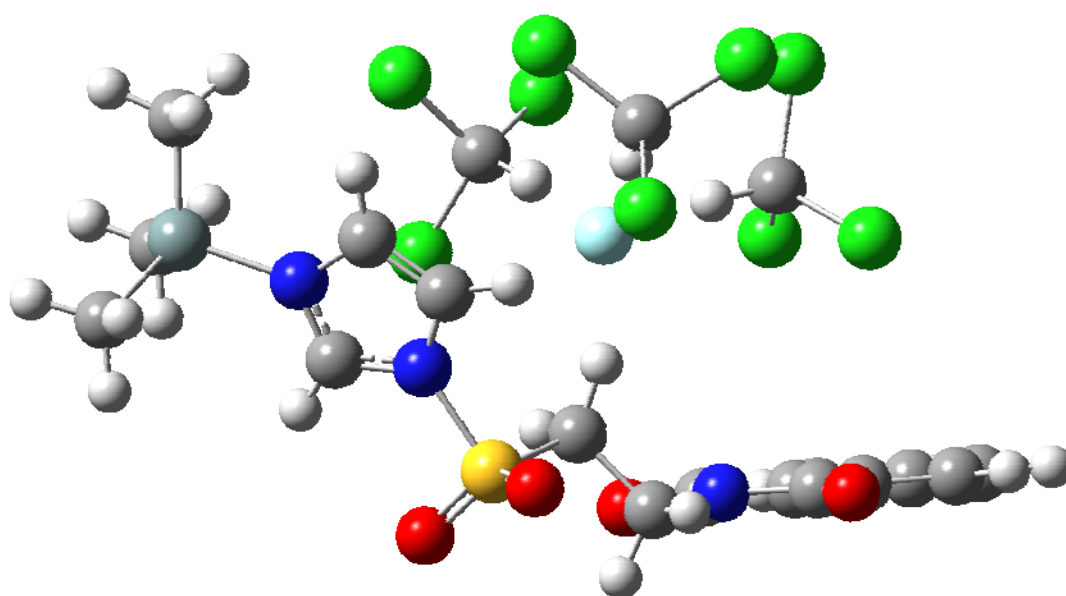


Рис. 13. N-триметилсилилимидазол 4а и 2-фталимидо-этансульфонилфторид 5 с учетом сольватации молекулами хлороформа



**Рис. 14. Переходное состояние TS8 с учетом
сolvатации молекулами хлороформа**



**Рис. 15. Донорно-акцепторный комплекс 11
(с учетом сольватации молекулами хлороформа)**

Таблица 3

Расчетные энергетические и термодинамические характеристики реакционных систем

Переходное состояние	Полная энергия системы, E , $\times 10^3$ кДж/моль	Прямое направление реакции				Обратное направление реакции				Тепловой эффект и энтальпия р-ции	
		$E^\ddagger$, кДж/моль	$\Delta H^\ddagger$, кДж/моль	$\Delta G^\ddagger$, кДж/моль	$\Delta S^\ddagger$, кДж/мольК	$E^\ddagger_{-}$, кДж/моль	$\Delta H^\ddagger_{-}$, кДж/моль	$\Delta G^\ddagger_{-}$, кДж/моль	$\Delta S^\ddagger_{-}$, кДж/мольК	Q , кДж/моль	$\Delta\Delta H$, кДж/моль
TS1	-5864.02	103.81	101.13	120.46	-64.81	74.77	70.96	67.78	10.67	-29.04	30.17
TS2	-5864.05	44.77	42.13	48.41	-21.13	103.85	101.96	125.31	-78.28	59.08	-59.83
TS3	-17039.05	98.99	95.44	104.06	-29.04	104.06	99.29	79.37	66.69	5.06	-3.85
TS4	-4918.16	139.33	134.81	164.98	-101.21	75.52	79.83	82.13	-7.74	-63.81	59.98
TS5	-4918.20	34.98	34.73	37.40	-8.58	159.62	151.38	166.65	-51.13	124.64	-116.65
TS6	-4918.20	36.07	37.87	49.37	-38.62	39.79	32.76	38.87	20.59	3.72	5.10
TS7	-4918.21	35.15	31.30	36.99	-19.16	152.72	149.37	173.43	-80.71	117.53	-118.11
TS8	-16093.20	128.95	124.73	60.54	-156.69	61.04	60.58	56.11	14.90	-67.91	64.18

2. 3. Квантово-химическое исследование взаимосвязи структуры и реакционной способности азолидов 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты

С целью прогнозирования реакционной способности соединений **6a–f** в реакциях нуклеофильного замещения проведены квантово-химические расчеты физико-химических характеристик молекул исследуемых соединений.

Расчеты осуществлялись с использованием метода DFT/B3LYP в базисном наборе 6-31G(d) в программе Gaussian 09W.

В качестве критериев реакционной способности азолидов 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты **6a–f** были выбраны полная энергия молекулы, дипольный момент, длина связи S–N и заряды на атомах реакционного центра. Результаты расчетов представлены в таблице 4.

Из данных таблицы 4 видно, что, учитывая полную энергию молекул, соединения **6a–f** по убыванию реакционной способности можно расположить в ряд:

Phttaulm (**6a**) > Phttau-1,2,4-Tri (**6f**) > Phttau-4-MeIm (**6d**) = Phttau-2-MeIm (**6b**) > Phttau-2-*i*PrIm (**6c**) > PhttauBzIm (**6e**).

Однако, учитывая расположение метильного радикала в имидазольном кольце в соединениях **6d** и **6b**, 2-метилимидазолид **6b** должен быть менее реакционноспособным в реакциях нуклеофильного замещения по сравнению с 4-метилимидазолидом **6d** 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты вследствие стерических затруднений. Необходимо также отметить, что введение алкильных заместителей в положение 2 азольного цикла уменьшает реакционную способность исследуемых соединений в реакциях нуклеофильного замещения вследствие снижения доступности электрофильного центра исследуемых соединений. Низкая реакционная способность бензимидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты **6e** в реакциях нуклеофильного замещения объясняется устойчивостью данной молекулы (наименьшая полная энергия среди молекул исследуемых

соединений) вследствие наличия большой системы сопряжения и недоступностью электрофильного центра для атаки нуклеофильным агентом вследствие стерических затруднений.

Таблица 4

Физико-химические характеристики молекул азолидов

2-фталимидоэтансуль-фоновой кислоты 6a–f

Соединение	E , $\times 10^3$ кДж/моль	μ , Д	Длина связи S–N, Å	Заряды на атомах S, N1, дол. эл.
имидазолид 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты 6a	–3584.55	6.23	1.741	1.22; –0.56
2-метилимидазолид 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты 6b	–3687.83	6.83	1.721	1.25; –0.61
2-изопропилимидазолид 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты 6c	–3894.26	6.62	1.724	1.26; –0.63
4-метилимидазолид 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты 6d	–3687.83	7.01	1.716	1.23; –0.56
бензимидазолид 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты 6e	–3988.00	7.13	1.712	1.25; –0.70
1,2,4-триазолид 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты 6f	–3626.66	6.68	1.746	1.24 ; –0.42

Кроме того, учитывая количество гетероатомов в азольном кольце, дипольный момент и заряды на атомах реакционного центра, реакционная способность 1,2,4-триазолида **6f** должна быть больше по сравнению с реакционной способностью имидазолида **6a** 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты, поскольку: а) увеличение количества атомов азота в азольном цикле увеличивает устойчивость уходящей группы, особенно в полярных растворителях, что обеспечивает легкость ее отщепления; б) увеличение значения дипольного момента способствует увеличению реакционной способности в реакциях нуклеофильного замещения (в частности, в реакции нейтрального гидролиза) вследствие большей сольватации молекулы исследуемого соединения молекулами полярного растворителя (воды в реакции нейтрального гидролиза), что повышает вероятность взаимодействия между молекулами реагентов.

Таким образом, соединения **6a–f** по убыванию реакционной способности можно расположить в ряд:

Phttau-1,2,4-Tri (**6f**) > PhttauIm (**6a**) > Phttau-4-MeIm (**6d**) > Phttau-2-MeIm (**6b**) >> Phttau-2-*i*PrIm (**6c**) > PhttauBzIm (**6e**).

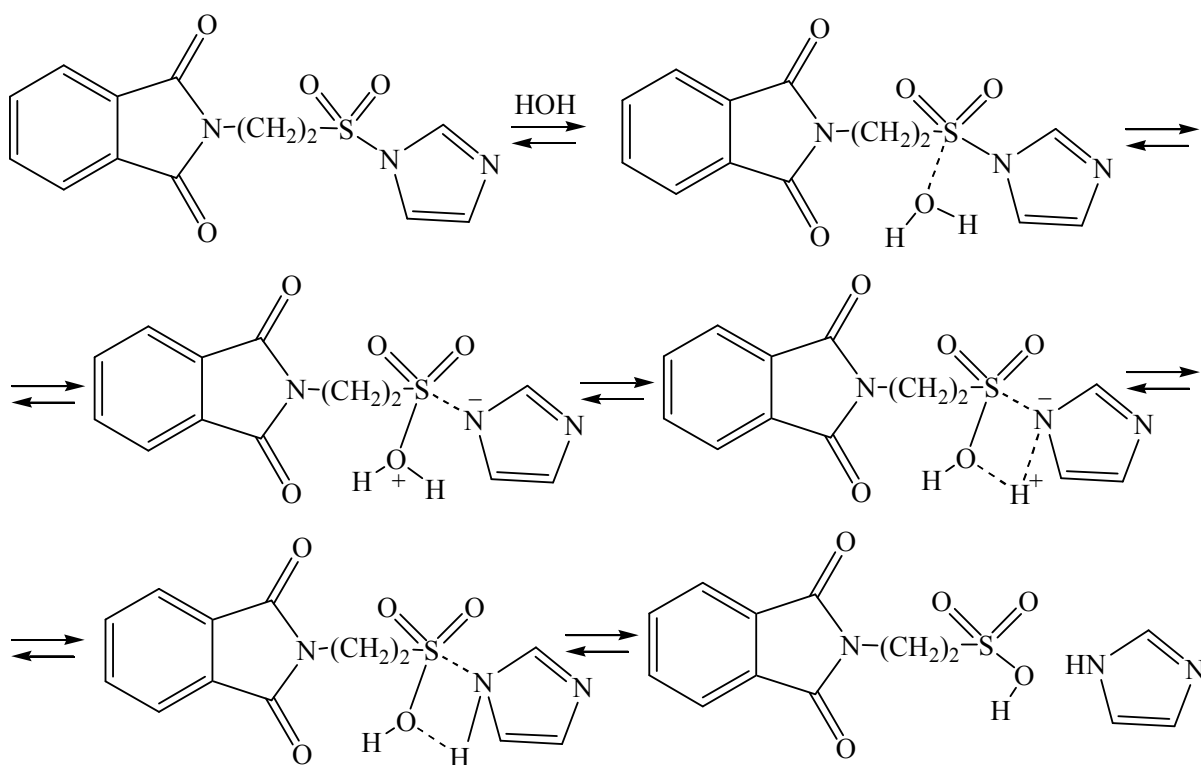
Анализируя вышесказанное, можно сделать вывод, что реакционная способность азолидов 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты в реакциях нуклеофильного замещения определяется:

- 1) значениями полной энергии молекулы: чем ниже значение полной энергии, тем устойчивее соединение;
- 2) количеством атомов азота в азольном кольце: с увеличением атомов азота возрастает реакционная способность;
- 3) структурой и положением заместителя в азольном кольце;
- 4) дипольным моментом молекул: с возрастанием дипольного момента увеличивается реакционная способность соединений в полярных растворителях.

Реакционная способность соединений в реакциях нуклеофильного замещения определяется также зарядами на атомах реакционного центра и длиной разрывающейся связи, но в данном случае заряды на атомах серы и длины связи S–N в исследуемых соединениях достаточно близки и не могут использоваться в качестве критериев реакционной способности.

2.4. Исследование гидролитической устойчивости азолидов 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты

Возможный механизм нейтрального гидролиза азолидов 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты на примере гидролиза имидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты:



При обработке результатов изучения кинетики гидролиза расчет производили по кинетическому уравнению псевдопервого порядка:

$$k = \frac{1}{t} \ln \frac{c_0}{c}$$

где k – константа скорости реакции, с^{-1} ; c – текущая концентрация реагента в момент времени t , моль/л; c_0 – концентрация реагента в момент времени t_0 , моль/л.

С учетом стехиометрии реакции гидролиза можно записать уравнение для расчета константы скорости следующим образом:

$$k = \frac{1}{t} \ln \frac{c_0}{c_0 - c_{H^+}} = \frac{1}{t} \ln \frac{c_0}{c_0 - 10^{-pH}}$$

Наряду с константой скорости для характеристики скорости реакции гидролиза был рассчитан период полупревращения (полураспада) по формуле:

$$\tau_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$$

Таблица 5

Результаты изучения кинетики гидролиза

Продукты	Константа скорости гидролиза, $\times 10^{-4}, \text{с}^{-1}$	Период полураспада, ч
имидазолид 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты 6a	2.03	0.95
2-метилимидазолид 2-фталимидоэтан-сульфоновой кислоты 6b	1.74	1.11
2-изопропилимидазолид 2-фталимидо-этансульфоновой кислоты 6c	1.63	1.63
4-метилимидазолид 2-фталимидо- этансульфоновой кислоты 6d	1.77	1.08
бензимидазолид 2-фталимидо- этансульфоновой кислоты 6e	1.23	1.56

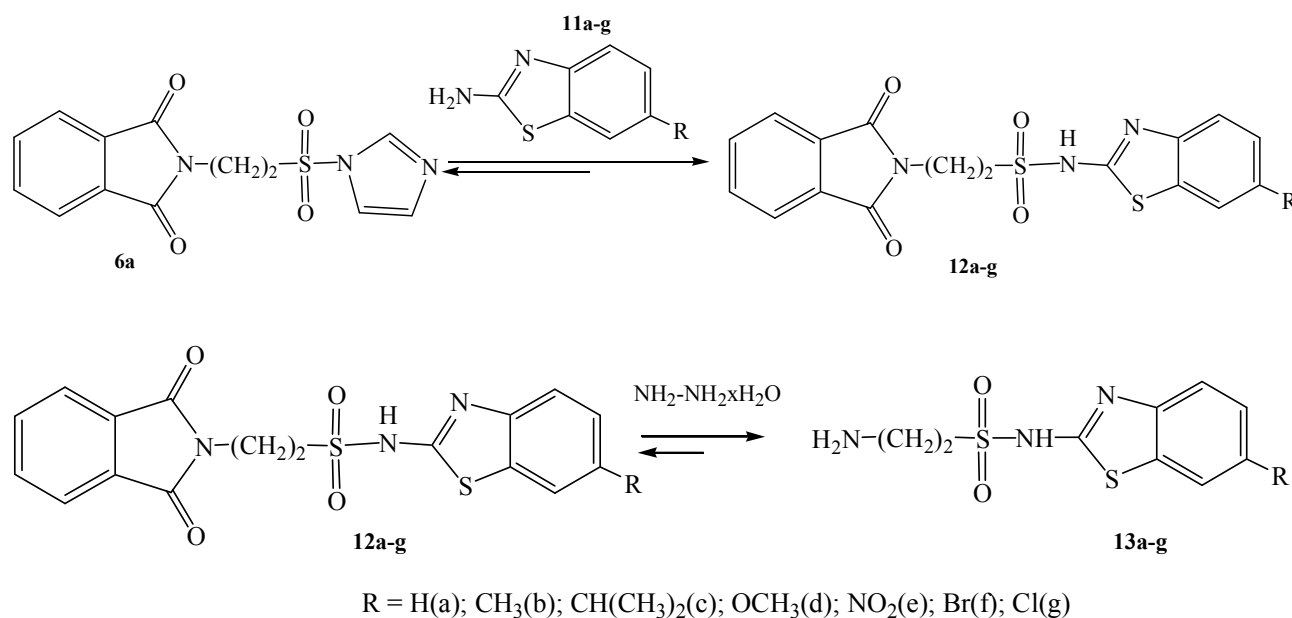
1,2,4-триазаolid 2-фталимидо-этансульфоновой кислоты 6f	2.20	0.88
--	------	------

Сравнение констант скорости гидролиза и времени периода полураспада полученных соединений показало, что изменение реакционной способности полученных соединений может быть представлено следующим рядом:

Phttau-1,2,4-Tri > PhttauIm > Phttau-4-MeIm > Phttau-2-MeIm > Phttau-2-*i*PrIm > PhttauBzIm.

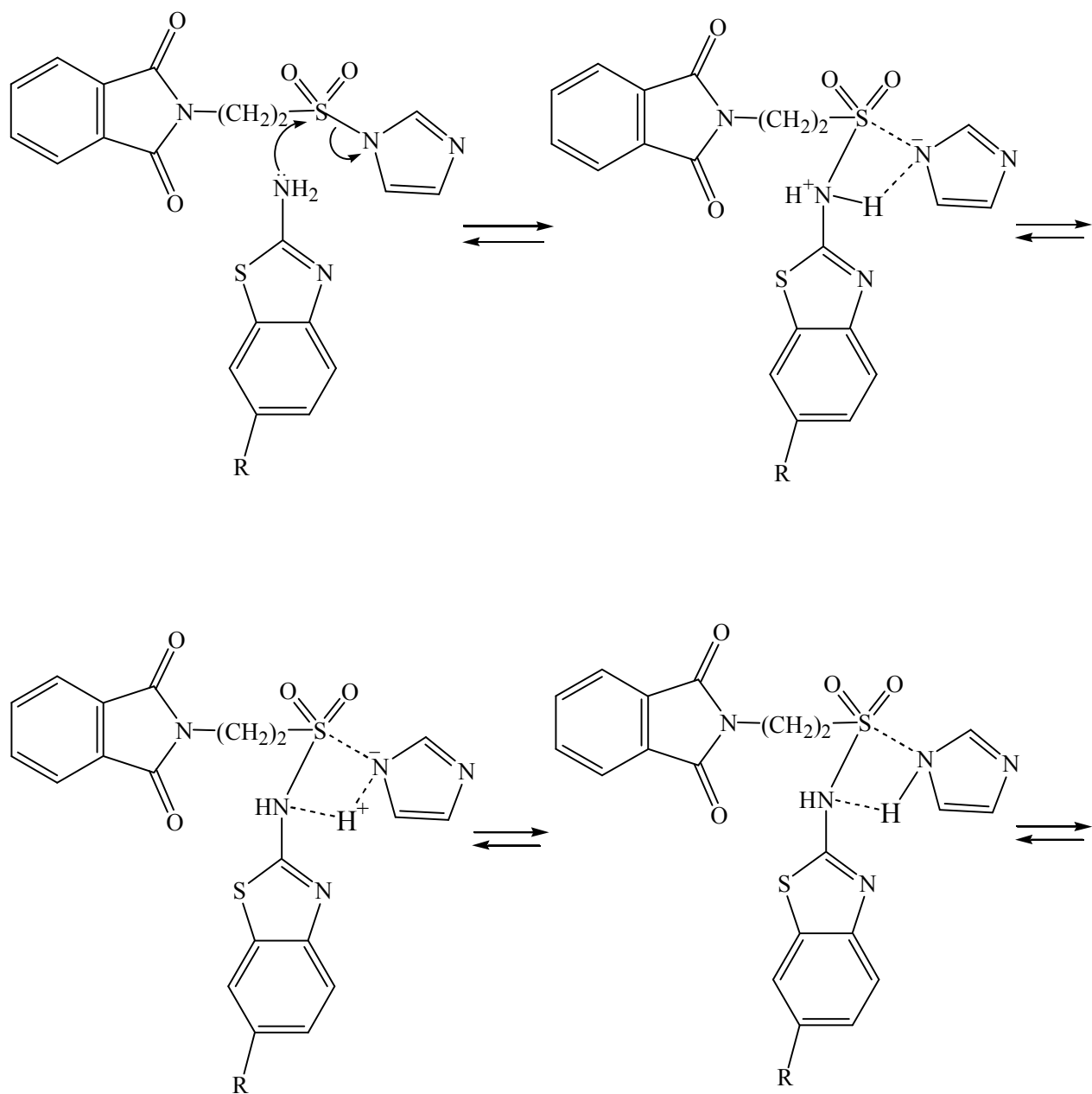
2.5. Синтез *N*-(6-*R*-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-аминоэтансульфонамидов

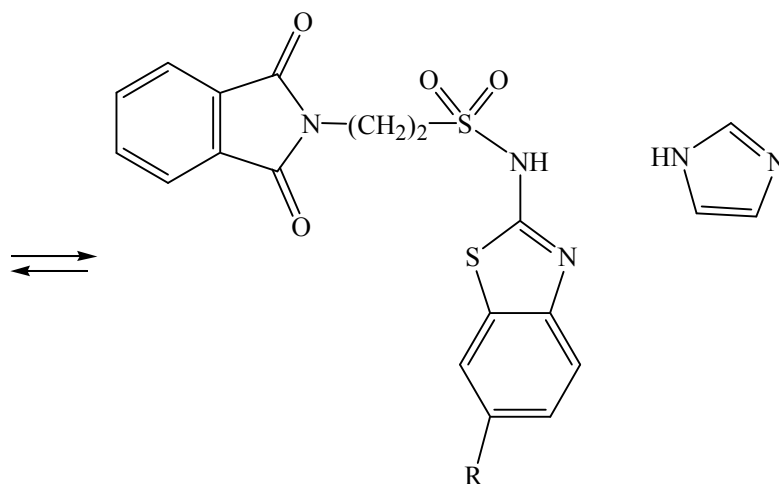
Разработан способ получения *N*-(6-*R*-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-аминоэтансульфонамидов **13a–g** при взаимодействии имидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты **6a** и 2-амино-6-*R*-1,3-бензотиазолами **11a–g** с последующим снятием фталильной защиты.



Синтез *N*-(6-*R*-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-фталимидоэтансульфонамидов **12a–g** осуществляли в хлороформе при температуре кипения при перемешивании в течение 10–14 часов. Выходы составили 75–87%.

Предполагаемый механизм данной реакции можно представить следующей схемой:





Снятие фталильной защиты осуществляли при перемешивании в течение 30–60 часов при комнатной температуре соединений **12a–g** в этаноле с гидразингидратом при небольшом его избытке, после чего смесь охладили до 0°C, отфильтровали выпавший осадок, а фильтрат упарили досуха с получением порошков **13a–g** светло-желтого – желтого цвета. Выходы продукта составили 70–75%.

Структура синтезированных *N*-(6-R-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-фталимидоэтансульфонамидов **12a–g** и *N*-(6-R-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-аминоэтансульфонамидов **13a–g** подтверждено методами ИК, ¹H ЯМР спектроскопии, состав – данными элементного анализа.

В ИК спектрах соединений **12a–g**, **13a–g** имеются интенсивные полосы поглощения в интервалах 3250–3280, 1570–1580, 1355–1325, 1170–1155 см⁻¹, соответствующие колебаниям группы –SO₂–NH–. При этом для соединений **13a–g** присутствуют полосы поглощения в интервалах 3380–3450, 1600–1630 см⁻¹, соответствующие колебаниям NH₂-группы, и отсутствуют полосы поглощения в интервале 1770–1785 см⁻¹, соответствующие группе C=O.

В спектрах ¹H ЯМР соединений **12a–g**, **13a–g** присутствуют сигналы протонов группы –NH– в интервале 7.2–7.5 м.д. Кроме того, в спектрах соединений **13a–g** присутствуют сигналы протонов NH₂-группы в интервале 1.7–1.9 м.д.

Таблица 6

**Физико-химические характеристики синтезированных
N-(6-R-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-фталимидоэтансульфонамидов**

Продукты	Выход, %	Время синтеза, ч	Температура плавления, °С	R _f , (дихлор- метан/ ацетон =5:1)
N-(1,3-бензотиазол-2-ил)- 2-фталимидоэтансульфонамид 12 a	87	10	148-150	0,62
N-(6-метил-1,3-бензотиазол-2- ил)-2-фталимидоэтансульфон- амид 12 b	85	11	162-164	0,58
N-(6-изопропил-1,3-бензо- тиазол-2-ил)-2-фталимидо- этансульфонамид 12 c	85	11	136-138	0,58
N-(6-метокси-1,3-бензотиазол- 2-ил)-2-фталимидоэтансуль- фонамид 12 d	81	12	156-158	0,60
N-(6-нитро-1,3-бензотиазол-2- ил)-2-фталимидоэтансульфон- амид 12 e	75	14	184-186	0,48
N-(6-бром-1,3-бензотиазол-2- ил)-2-фталимидоэтансульфон- амид 12 f	77	13	175-177	0,65
N-(6-хлор-1,3-бензотиазол-2- ил)-2-фталимидоэтансульфон- амид 12 g	78	13	166-168	0,65

Таблица 7

Данные элементного анализа, ИК и ^1H ЯМР спектроскопии
***N*-(6-*R*-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-фталимидоэтансульфонамидов**

Продук- ты	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.	Данные элементного анализа	
			найдено, %	вычислено, %
12 a	3263 (SO_2NH), 1775 (CO), 1573 (SO_2NH), 1332 (SO_2), 1166 (SO_2), 907 (S-N)	3.36 т (2H, CH_2SO_2), 4.50 т (2H, CH_2N), 7.28 с (1H, NH)	C 52.75; H 3.32; N 10.81; S 16.57.	C 52.71, H 3.36, N 10.85, S 16.54.
12 b	3272 (SO_2NH), 1773 (CO), 1575 (SO_2NH), 1328 (SO_2), 1170 (SO_2), 910 (S-N)	3.47 т (2H, CH_2SO_2), 4.48 т (2H, CH_2N), 7.36 с (1H, NH)	C 53.82; H 3.78; N 10.53; S 15.92.	C 53.87; H 3.74; N 10.47; S 15.96.
12 c	3280 (SO_2NH), 1780 (CO), 1578 (SO_2NH), 1325 (SO_2), 1170 (SO_2), 905 (S-N)	3.86 т (2H, CH_2SO_2), 4.43 т (2H, CH_2N), 7.43 с (1H, NH)	C 55.87; H 4.48; N 9.85; S 14.95.	C 55.94; H 4.43; N 9.80; S 14.92.
12 d	3275 (SO_2NH), 1777 (CO), 1570 (SO_2NH), 1333 (SO_2), 1163 (SO_2), 903 (S-N)	4.05 т (2H, CH_2SO_2), 4.36 т (2H, CH_2N), 7.48 с (1H, NH)	C 51.73; H 3.62; N 10.15; S 15.30.	C 51.80; H 3.60; N 10.07; S 15.35.
12 e	3250 (SO_2NH), 1785 (CO), 1578 (SO_2NH),	3.52 т (2H, CH_2SO_2),	C 47.25; H 2.83	C 47.22; H 2.78;

	1342 (SO ₂), 1155 (SO ₂), 906 (S-N)	4.47 т (2H, CH ₂ N), 7.5 с (1H, NH)	N 12.90; S 14.86.	N 12.96; S 14.81.
12 f	3258 (SO ₂ NH), 1780 (CO), 1573 (SO ₂ NH), 1350 (SO ₂), 1162 (SO ₂), 908 (S-N)	3.75 т (2H, CH ₂ SO ₂), 4.55 т (2H, CH ₂ N), 7.32 с (1H, NH)	C 43.82; H 2.61; N 8.95; S 13.78.	C 43.78; H 2.58; N 9.01; S 13.73.
12 g	3266 (SO ₂ NH), 1780 (CO), 1576 (SO ₂ NH), 1350 (SO ₂), 1168 (SO ₂), 910 (S-N)	3.84 т (2H, CH ₂ SO ₂), 4.42 т (2H, CH ₂ N), 7.35 с (1H, NH)	C 48.45; H 2.81; N 10.01; S 15.11.	C 48.40; H 2.85; N 9.96; S 15.18.

Таблица 8

**Физико-химические характеристики синтезированных
N-(6-R-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-аминоэтансульфонамидов**

Продукты	Выход, %	Время синтеза, ч	Температура плавления, °C	R _f , (дихлор- метан/ ацетон =5:1)
<i>N</i> -(1,3-бензотиазол-2-ил)- 2-аминоэтансульфонамид 13 а	75	98	110-112	0,45
<i>N</i> -(6-метил-1,3-бензотиазол-2- ил)-2-аминоэтансульфонамид 13 б	73	98	124-126	0,40

<i>N</i> -(6-изопропил-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-аминоэтансульфонамид 13 c	73	98	99-100	0,38
<i>N</i> -(6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-аминоэтансульфонамид 13 d	71	98	117-119	0,43
<i>N</i> -(6-нитро-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-аминоэтансульфонамид 13 e	70	98	141-143	0,33
<i>N</i> -(6-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-аминоэтансульфонамид 13 f	70	98	136-138	0,49
<i>N</i> -(6-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-аминоэтансульфонамид $C_9H_{10}N_3O_2S_2Cl$ 13 g	70	98	128-130	0,49

Таблица 9

**Данные элементного анализа, ИК и 1H ЯМР спектроскопии
N-(6-R-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-аминоэтансульфонамидов**

Продук- ты	ИК спектр, ν , cm^{-1}	Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.	Данные элементного анализа	
			найдено, %	вычислено, %
13 a	3410 (NH ₂), 3280 (SO ₂ NH), 1615 (NH ₂), 1578 (SO ₂ NH), 1328 (SO ₂), 1168 (SO ₂),	1.80 т (2H, NH ₂), 3.43 т (2H, CH ₂ SO ₂), 4.53 т (2H, CH ₂ N), 7.36 с (1H, NH)	C 42.10; H 4.25; N 16.31; S 24.87.	C 42.02, H 4.28, N 16.34, S 24.90.

	900 (S-N)			
13 b	3418 (NH ₂), 3262 (SO ₂ NH), 1610 (NH ₂), 1580 (SO ₂ NH), 1330 (SO ₂), 1170 (SO ₂), 902 (S-N)	1.86 τ (2H, NH ₂), 3.56 τ (2H, CH ₂ SO ₂), 4.40 τ (2H, CH ₂ N), 7.47 c (1H, NH).	C 44.23; H 4.83; N 15.55; S 23.60.	C 44.28; H 4.80; N 15.50; S 23.62.
13 c	3425 (NH ₂), 3250 (SO ₂ NH), 1623 (NH ₂), 1578 (SO ₂ NH), 1342 (SO ₂), 1175 (SO ₂), 905 (S-N)	1.90 τ (2H, NH ₂), 4.03 τ (2H, CH ₂ SO ₂), 4.36 τ (2H, CH ₂ N), 7.50 c (1H, NH).	C 48.20; H 5.73; N 14.12; S 21.32.	C 48.16; H 5.69; N 14.05; S 21.40.
13 d	3448 (NH ₂), 3255 (SO ₂ NH), 1630 (NH ₂), 1570 (SO ₂ NH), 1340 (SO ₂), 1172 (SO ₂), 910 (S-N)	1.79 τ (2H, NH ₂), 3.98 τ (2H, CH ₂ SO ₂), 4.42 τ (2H, CH ₂ N), 7.44 c (1H, NH).	C 41.85; H 4.47; N 14.68; S 22.32.	C 41.81; H 4.53; N 14.63; S 22.30.
13 e	3450 (NH ₂), 3272 (SO ₂ NH), 1625 (NH ₂), 1575 (SO ₂ NH), 1353 (SO ₂), 1168 (SO ₂), 908 (S-N)	1.84 τ (2H, NH ₂), 3.79 τ (2H, CH ₂ SO ₂), 4.39 τ (2H, CH ₂ N), 7.20 c (1H, NH).	C 35.79; H 3.28; N 18.51; S 21.24.	C 35.76; H 3.31; N 18.54; S 21.19.

13 f	3400 (NH ₂), 3260 (SO ₂ NH), 1606 (NH ₂), 1573 (SO ₂ NH), 1333 (SO ₂), 1163 (SO ₂), 905 (S-N)	1.75 т (2H, NH ₂), 3.62 т (2H, CH ₂ SO ₂), 4.48 т (2H, CH ₂ N), 7.35 с (1H, NH).	C 32.10; H 2.91; N 12.57; S 18.96	C 32.14; H 2.98; N 12.50; S 19.05.
13 g	3432 (NH ₂), 3267 (SO ₂ NH), 1600 (NH ₂), 1570 (SO ₂ NH), 1325 (SO ₂), 1160 (SO ₂), 905 (S-N)	1.72 т (2H, NH ₂), 3.48 т (2H, CH ₂ SO ₂), 4.45 т (2H, CH ₂ N), 7.32 с (1H, NH).	C 37.12; H 3.48; N 14.37; S 21.88	C 37.05; H 3.43; N 14.41; S 21.96.

2.6. Прогноз спектра биологической активности азолидов 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты и N-(6-R-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-аминоэтансульфонамидов

Для исследования соединений в программе PASS Professional 2014 рассчитаны степень лекарственного подобия (S_{dr}), вероятности проявления (P_a) и не проявления (P_i) возможных видов активностей и фармакологических эффектов. Критерием отбора явилось значение разности $P_a - P_i \geq 0.7$, для степени лекарственного подобия $S_{dr} \geq 0.7$.

По результатам прогнозных расчетов соединения **6a**, **6c**, **13a**, **13b** и **13c** обладают достаточно высокими степенями лекарственного подобия и вероятностями проявления активности при лечении респираторного синдрома и ингибирования карбоксипептидазы при синтезе мурамоилпептида, альдегидоксидазы, НАДФ-оксидазы и других ферментов.

В таблице 10 представлен возможный спектр биологической активности, рассчитанный для соединений 6 а – f, 12 а – g, 13 а-g.

Таблица 10

**Биологическая активность, рассчитанная для соединений
6 а – f, 12 а – g, 13 а-g**

Соединение	P _a	P _i	Возможная активность
6a	0.994	0.001	Лечение респираторного синдрома
	0.741	0.015	Ингибирование аденозинтрифосфатазы
	0.741	0.021	Лечение психосексуальных расстройств
	0.744	0.025	Ингибирование карбоксипептидазы при синтезе мурамоилпептида
6b	0.953	0.002	Лечение респираторного синдрома
	0.785	0.019	Ингибирование карбоксипептидазы при синтезе мурамоилпептида
	0.778	0.017	Лечение психосексуальных расстройств
	0.770	0.011	Ингибирование аденозинтрифосфатазы
6c	0.948	0.002	Лечение респираторного синдрома
	0.752	0.013	Ингибирование аденозинтрифосфатазы
	0.755	0.024	Ингибирование карбоксипептидазы при синтезе мурамоилпептида
	0.741	0.021	Лечение психосексуальных расстройств
6d	0.964	0.002	Лечение респираторного синдрома
	0.735	0.027	Ингибирование карбоксипептидазы при синтезе мурамоилпептида
	0.722	0.018	Ингибирование аденозинтрифосфатазы
6e	0.784	0.004	Антиостеопоротик
	0.770	0.005	Лечение респираторного синдрома
	0.760	0.023	Ингибирование карбоксипептидазы при синтезе мурамоилпептида
	0.734	0.005	Лечение болезней костей
	0.741	0.015	Ингибирование аденозинтрифосфатазы
6f	0.779	0.010	Ингибирование аденозинтрифосфатазы
	0.751	0.014	Ингибирование карбоксипептидазы при синтезе мурамоилпептида
	0.755	0.024	Ингибитор аденозинтрифосфатазы
12a	0.735	0.027	Ингибирование карбоксипептидазы при синтезе мурамоилпептида
12e	0.740	0.027	Ингибитор арилацетонитрилазы
13a	0.878	0.010	Ингибирование карбоксипептидазы при синтезе

			мурамоилпептида
	0.761	0.016	Ингибирование альдегидоксидазы
	0.764	0.033	Ингибирование НАДФ – пероксидазы
	0.709	0.004	Ингибирование гистаминдиоксигеназы
	0.734	0.028	Ингибитор арилацетонитрилазы
13b	0.859	0.012	Ингибирование карбоксипептидазы при синтезе мурамоилпептида
13c	0.841	0.013	Ингибирование карбоксипептидазы при синтезе мурамоилпептида
13d	0.835	0.014	Ингибирование карбоксипептидазы при синтезе мурамоилпептида
	0.749	0.019	Ингибирование альдегидоксидазы
13e	0.830	0.014	Ингибирование карбоксипептидазы при синтезе мурамоилпептида
	0.784	0.012	Ингибирование лакказы
	0.741	0.027	Ингибитор арилацетонитрилазы
13f	0.840	0.014	Ингибирование карбоксипептидазы при синтезе мурамоилпептида
	0.769	0.031	Ингибирование НАДФ – пероксидазы
	0.732	0.024	Ингибирование альдегидоксидазы
13g	0.840	0.014	Ингибирование карбоксипептидазы при синтезе мурамоилпептида

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Реагенты и оборудование

В работе использовались растворители и реактивы отечественного производства фирмы РЕАХИМ (Россия) квалификации х.ч. и о.с.ч., которые в случае необходимости очищали и абсолютировали в соответствии с описанными методиками [70]. Взвешивание веществ осуществляли на электронных весах марки CAS MWP-150 и аналитических весах фирмы «Technipol» (AGA Torsyjna WT, Польша).

Температуры плавления синтезированных соединений определяли на приборе для определения температуры плавления капиллярным методом ПТП-2 (Украина).

Упаривание растворов проводили на ротационном испарителе ИР-1-ЛТ (Labtex, Россия). Перемешивание растворов проводили с помощью магнитной мешалки с нагревателем ПЭ 6110 (НПО «Экрос», Россия).

Система растворителей для ТСХ (соотношение по объёму):

Обозначение	Составляющие	Соотношение
C1	дихлорметан/ ацетон	5/1
C2	дихлорметан/ ацетон	10/1
C3	дихлорметан/ ацетон	15/1

Контроль за ходом реакций и оценку индивидуальности веществ проводили с помощью тонкослойной хроматографии на пластинках с силикагелем Kieselgel 60 F254 Merck (Германия), проявление проводили с помощью ультрахемискапа «Хроматоскоп М» при $\lambda = 254$ нм и в иодной камере.

Структуру синтезированных соединений подтверждали методами ИК и ^1H ЯМР спектроскопии. Инфракрасные спектры синтезированных соединений

регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре Perkin Elmer Spectrum 100 (США) в таблетках KBr. Спектры ^1H ЯМР регистрировали на приборе Bruker AM300 SF Bruker, (ФРГ) при рабочей частоте 300 МГц. В качестве растворителя применяли DMSO-d_6 .

3.2. Исходные вещества для синтеза

2-аминоэтансульфоновая кислота, ГМДС, имидазол, 2-метилимидазол, 4(5)-метилимидазол, 2-изопропилимидазол, бензимидазол, 1,2,4-триазол, 2-аминобензотиазол, 2-амино-6-метилбензотиазол, 2-амино-6-метоксибензотиазол, 2-амино-6-изопропилбензотиазол, 2-амино-6-нитробензотиазол, 2-амино-6-хлорбензотиазол, 2-амино-6-бромбензотиазол, гидразин моногидрат.

3.3. Синтез 2-фталимидоэтансульфоната натрия

Навеску 1 г (0,008 моль) измельченной 2-аминоэтансульфоновой кислоты (таурина) и 0,837 г (0,01 моль) безводного ацетата натрия поместили в колбу объемом 25 мл. Добавили 3 мл уксусной кислоты и перемешивали полученную смесь в течение 10 мин при температуре 125°C . Затем поместили в реакционную колбу 1,184 г (0,008 моль) фталевого ангидрида и перемешивали реакционную смесь при температуре 125°C в течение 2,5 часов. После этого при перемешивании охлаждали реакционную смесь с помощью льда в течение 30 мин. Образовавшийся осадок белого цвета отфильтровали, промыли этановой кислотой и прокалили при температуре 130°C в течение 15 мин.

Выход 1,662 г (75%) [124].

3.4. Синтез 2-фталимидоэтансульфонилхлорида

Навеску 1 г (0,004 моль) 2-фталимидоэтансульфоната натрия поместили в

круглодонную колбу на 25 мл, после чего добавили 2 мл (3,280 г, 0,027 моль) тионил хлорида и 0,2 мл ДМФА. Затем кипятили реакционную смесь в течение 5 часов, при этом раствор поменял свой цвет со светло-желтого на более насыщенный темный. После охлаждения полученного раствора до комнатной температуры прилили к нему 5 мл толуола, после чего упарили раствор на ротаторном испарителе. Получили осадок темно-желтого цвета. Промыли полученное вещество 5 мл толуола 2 раза, после чего цвет осадка стал светло-желтым. Далее полученный продукт растворили в 20 мл этилацетата и промыли 12 мл дистиллированной воды и 12 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Затем органическую фазу сушили над сульфатом натрия в течение суток и после фильтрации упарили этилацетат на ротаторном испарителе. Получили светлый, почти белый осадок.

Выход 0,691 г (70%), $R_f=0,65$ (C3), т. пл 159–161°C;

лит. данные: $R_f=0,63$, т. пл 160–162°C [68].

3.5. Синтез 2-фталимидоэтансульфонилфторида

К смеси 2-фталимидоэтансульфонилхлорида (3 г, 10,97 ммоль) и фтористого калия (1,27 г, 21,94 ммоль) в 5 мл ацетонитрила, добавляли раствор 0,15 г (0,55 ммоль) эфира 18-краун-6 в 2,5 мл ацетонитрила при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником при комнатной температуре 12 часов. Затем реакционную смесь выливали в пятикратный объем воды, отфильтровывали и промывали водой на воронке Бюхнера. Получили 2,31 г порошка желтоватого цвета. Выход 82%, Т. пл 176-178 °C., $R_f=0,52$.

3.6. Синтез 1-триметилсилилимидазола

В круглодонную колбу емкостью 25 мл, снабженную обратным

холодильником и хлоркальциевой трубкой, поместили 3 г (0,044 моль) имидазола и 5,3 г (0,042 моль) гексаметилдисилазана. Смесь кипятили в течение 10 часов, после чего содержимое колбы отогнали при пониженном давлении.

Выход 4,6 г (75 %), т. кип 93 °С (12 мм рт.ст);

лит. данные: т. кип 90–91 °С (12 мм рт.ст) [158].

3.7. Синтез 1-триметилсилил-2-метилимидазола

В круглодонную колбу емкостью 25 мл, снабженную обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой, поместили 3,61 г (0,044 моль) 2-метилимидазола и 7,60 г (0,048 моль) гексаметилдисилазана. Смесь кипятили в течение 10 часов, после чего содержимое колбы отогнали при пониженном давлении.

Выход 4,75 г (70 %), т. кип 97 °С (12 мм рт.ст);

лит. данные: т. кип 96 °С (12 мм рт.ст) [158].

3.8. Синтез 1-триметилсилил-2-изопропилимидазола

В круглодонную колбу емкостью 25 мл, снабженную обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой, поместили 4,84 г (0,044 моль) 2-изопропилимидазола и 7,60 мл (0,048 моль) гексаметилдисилазана. Смесь кипятили в течение 15 часов, после чего содержимое колбы отогнали при пониженном давлении.

Выход 4,80 г (60 %), т. кип 124 – 125 °С (12 мм рт.ст);

лит. данные: т. кип 123–124 °С (12 мм рт.ст) [158].

3.9. Синтез 1-триметилсилил-4-метилимидазола

В круглодонную колбу емкостью 25 мл, снабженную обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой, поместили 3,61 г (0,044 моль) 4(5)-метилимидазола и 7,6 г (0,048 моль) гексаметилдисилазана. Смесь кипятили в течение 10 часов, после чего содержимое колбы отогнали при пониженном давлении.

Выход 5,29 г (78 %), т. кип 102–103 °С (12 мм рт.ст);

лит. данные: т. кип 102 °С (12 мм рт.ст) [158].

3.10. Синтез 1-триметилсилилбензимидазола

В круглодонную колбу емкостью 25 мл, снабженную обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой, поместили 3 г (0,048 моль) бензимидазола и 7,6 мл (0,048 моль) гексаметилдисилазана. Смесь кипятили в течение 10 часов, после чего отфильтровали образовавшийся осадок белого цвета.

Выход 3,384 г (70 %), т. пл 65–67 °С;

лит. данные: т. пл 66 °С [158].

3.11. Синтез 1-триметилсилил-1,2,4-триазола

В круглодонную колбу емкостью 25 мл, снабженную обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой, поместили 3 г (0,043 моль) 1,2,4-триазола и 5,3 г (0,042 моль) гексаметилдисилазана. Смесь кипятили в течение 10 часов, после чего содержимое колбы отогнали при пониженном давлении.

Выход 4,9 г (80 %), т. кип 75 °С (12 мм рт.ст);

лит. данные: т. кип 74 °С (12 мм рт.ст) [158].

3.12. Синтез имидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (способ 1)

В круглодонную колбу емкостью 25 мл поместили 0,500 г (0,002 моль) 2-фталимидоэтансульфонил хлорида и растворили его в 12 мл хлороформа. В полученный раствор добавили 0,260 г (0,002 моль) 1-триметилсилилимидазола. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ, после окончания реакции реакционную смесь упарили на роторном испарителе. Выход 0,507 г (91%), т. пл 128–130°C, $R_f=0,25$ (C2)

3.13. Синтез имидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (способ 2)

В круглодонную колбу на 25 мл помещали 0.1 г (0,00036 моль) 2-фталимидоэтансульфонилфторида, растворяли его в 3 мл хлороформа при комнатной температуре при постоянном перемешивании. Затем добавляли в реакционную смесь 0.058 мл 1-триметилсилилимидазола в 3 мл хлороформа. Смесь перемешивали в течение 2 часов. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ, после окончания реакции реакционную смесь упарили на роторном испарителе. Выход 0,92 (92%), $R_f = 0,25$ (C2), Т. пл 128–130 °C.

3.14. Синтез 2-метиимидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (способ 1)

В круглодонную колбу емкостью 25 мл поместили 0,500 г (0,002 моль) 2-фталимидоэтансульфонилхлорида и растворили его в 12 мл хлороформа. В полученный раствор добавили 0,282 г (0,002 моль) 1-триметилсилил-2-

метилимидазола. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 6 часов. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ, после окончания реакции реакционную смесь упарили на роторном испарителе.

Выход 0,443 г (76%), т. пл 119–120°C, $R_f=0,20$ (C2).

3.15. Синтез 2-метилимидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (способ 2)

В круглодонную колбу на 25 мл помещали 0.1 г (0,00036 моль) 2-фталимидоэтансульфонилфторида, растворяли его в 3 мл хлороформа при комнатной температуре при постоянном перемешивании. Затем добавляли в реакционную смесь 0.058 мл 1-триметилсилил-2-метилимидазола в 3 мл хлороформа. Смесь перемешивали в течение 4 часов. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ, после окончания реакции реакционную смесь упарили на роторном испарителе.

Выход 0,74 (78%), $R_f = 0,19$ (C2), Т. пл 119 – 120°C.

3.16. Синтез 2-изопропилимидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (способ 1)

В круглодонную колбу емкостью 25 мл поместили 0,500 г (0,002 моль) 2-фталимидоэтансульфонил хлорида и 12 мл хлороформа. В полученный раствор добавили 0,334 г (0,002 моль) 1-триметилсилил-2-изопропилимидазола. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 8 часов. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ, после окончания реакции реакционную смесь упарили на роторном испарителе. Выход 0,456 г (73%), т. пл 115–113°C, $R_f=0,18$ (C2).

3.17. Синтез 2-изопропилимидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (способ 2)

В круглодонную колбу на 25 мл помещали 0.1 г (0,00036 моль) 2-фталимидоэтансульфонилфторида, растворяли его в 3 мл хлороформа при комнатной температуре при постоянном перемешивании. Затем добавляли в реакционную смесь 0.058 мл 2-изопропилтриметилсилилимидазола в 3 мл хлороформа. Смесь перемешивали в течение 2 часов. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ, после окончания реакции реакционную смесь упарили на роторном испарителе.

Выход 0,74 (74%), $R_f = 0,19$ (C2), Т. пл 115 – 117 °С.

3.18. Синтез 4-метилимидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (способ 1)

В круглодонную колбу емкостью 25 мл поместили 0,500 г (0,002 моль) 2-фталимидоэтансульфонилхлорида и 12 мл хлороформа. В полученный раствор добавили 0,282 г (0,002 моль) 1-триметилсилил-4-метилимидазола. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ, после окончания реакции реакционную смесь упарили на роторном испарителе.

Выход 0,490 г (84%), т. пл 123–125°С, $R_f=0,23$ (C2).

3.19. Синтез 4-метилимидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (способ 2)

В круглодонную колбу на 25 мл помещали 0.1 г (0,00036 моль) 2-фталимидоэтансульфонилфторида, растворяли его в 3 мл хлороформа при комнатной температуре при постоянном перемешивании. Затем добавляли в

реакционную смесь 0.058 мл 4-метилтриметилсилилимидазола в 3 мл хлороформа. Смесь перемешивали в течение 2 часов. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ, после окончания реакции реакционную смесь упарили на роторном испарителе. Выход 0,77 (70%), $R_f = 0,23$ (C2), Т. пл 123 – 125 °С.

3.20. Синтез бензимидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (способ 1)

В круглодонную колбу емкостью 25 мл поместили 0,500 г (0,002 моль) 2-фталимидоэтансульфонилхлорида и 12 мл хлороформа. В полученный раствор добавили 0,347 г (0,002 моль) 1-триметилсилилбензимидазола. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 5 часов. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ, после окончания реакции реакционную смесь упарили на роторном испарителе.

Выход 0,565 г (87%), т. пл 133–135°C, $R_f=0,23$ (C2).

3.21. Синтез бензимидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (способ 2)

В круглодонную колбу на 25 мл помещали 0.1 г (0,00036 моль) 2-фталимидоэтансульфонилфторида, растворяли его в 3 мл хлороформа при комнатной температуре при постоянном перемешивании. Затем добавляли в реакционную смесь 0.058 мл 1-триметилсилилбензимидазола в 3 мл хлороформа. Смесь перемешивали в течение 3.5 часов. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ, после окончания реакции реакционную смесь упарили на роторном испарителе. Выход 0,77 (90%), $R_f = 0,23$ (C2), Т. пл 133 – 135 °С.

3.22. Синтез 1,2,4-триазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (способ 1)

В круглодонную колбу емкостью 25 мл поместили 0,500 г (0,002 моль) 2-фталимидоэтансульфонилхлорида и 12 мл хлороформа. В полученный раствор добавили 0,347 г (0,002 моль) 1-триметилсилил-1,2,4-триазола. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 5 часов. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ, после окончания реакции реакционную смесь упарили на роторном испарителе.

Выход 0,565 г (90%), т. пл 107–110°C, $R_f=0,23$ (C2).

3.23. Синтез 1,2,4-триазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (способ 2)

В круглодонную колбу на 25 мл помещали 0.1 г (0,00036 моль) 2-фталимидоэтансульфонилфторида, растворяли его в 3 мл хлороформа при комнатной температуре при постоянном перемешивании. Затем добавляли в реакционную смесь 0.058 мл 1-триметилсилил-1,2,4-триазола в 3 мл хлороформа. Смесь перемешивали в течение 4 часов. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ, после окончания реакции реакционную смесь упарили на роторном испарителе. Выход 0,77 (95%), $R_f = 0,23$ (C2), Т. пл 107 – 110 °C.

3.24. Синтез N-(1,3-бензотиазол-2-ил)-2-фталимидоэтансульфонамида

В круглодонную колбу на 50 мл поместили 3 г (9,8 ммоль) имидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты и растворили его в 25 мл хлороформа. К полученному раствору добавили 1,47 г (9,8 ммоль) 2-аминобензотиазола и кипятили (61,2°C) реакционную смесь с обратным холодильником (61,2°C) в

течение 10 часов. После этого полученный раствор упарили на роторном испарителе. Полученную смесь охладил до комнатной температуры, добавили 20 мл дистиллированной воды и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Осадок отфильтровали, промыли дистиллированной водой и высушили в вакуумном эксикаторе над хлоридом кальция.

Выход 3,31 г (87%). Т.пл. 148-150°C. R_f 0,62 (C1).

3.25. Синтез N-(6-метил-1,3-бензотиазол-2-ил)- 2-фталимидоэтансульфонамида

В круглодонную колбу на 50 мл поместили 3 г (9,8 ммоль) имидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты и растворили его в 25 мл хлороформа. К полученному раствору добавили 1,61 г (9,8 ммоль) 2-амино-6-метилбензотиазола и кипятили (61,2°C) реакционную смесь с обратным холодильником в течение 11 часов. После этого полученный раствор упарили на роторном испарителе. Полученную смесь охладил до комнатной температуры, добавили 20 мл дистиллированной воды и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Осадок отфильтровали, промыли дистиллированной водой и высушили в вакуумном эксикаторе над хлоридом кальция.

Выход 3,35 г (85%). Т.пл. 162-164°C. R_f 0,58 (C1).

3.26. Синтез N-(6-изопропил-1,3-бензотиазол-2-ил)- 2-фталимидоэтансульфонамида

В круглодонную колбу на 50 мл поместили 3 г (9,8 ммоль) имидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты и растворили его в 25 мл хлороформа. К полученному раствору добавили 1,88 г (9,8 ммоль) 2-амино-6-изопропилбензотиазола и кипятили (61,2°C) реакционную смесь с обратным холодильником в течение 11 часов. После этого полученный раствор упарили на

ротормом испарителе. Полученную смесь охладили до комнатной температуры, добавили 20 мл дистиллированной воды и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Осадок отфильтровали, промыли дистиллированной водой и высушили в вакуумном эксикаторе над хлоридом кальция.

Выход 3,58 г (85%). Т.пл. 136-138 °С. R_f 0,58 (C1).

3.27. Синтез *N*-(6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)- 2-фталимидоэтансульфонамида

В круглодонную колбу на 50 мл поместили 3 г (9,8 ммоль) имидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты и растворили его в 25 мл хлороформа. К полученному раствору добавили 1,76 г (9,8 ммоль) 2-амино-6-метокси-бензотиазол и кипятили (61,2°С) реакционную смесь с обратным холодильником в течение 12 часов. После этого полученный раствор упарили на ротормом испарителе. Полученную смесь охладили до комнатной температуры, добавили 20 мл дистиллированной воды и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Осадок отфильтровали, промыли дистиллированной водой и высушили в вакуумном эксикаторе над хлоридом кальция.

Выход 3,32 г (81%). Т.пл. 156-158 °С. R_f 0,60 (C1).

3.28. Синтез *N*-(6-нитро-1,3-бензотиазол-2-ил)- 2-фталимидоэтансульфонамида

В круглодонную колбу на 50 мл поместили 3 г (9,8 ммоль) имидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты и растворили его в 25 мл хлороформа. К полученному раствору добавили 1,91 г (9,8 ммоль) 2-амино-6-нитробензотиазол и кипятили (61,2°С) реакционную смесь с обратным холодильником в течение 14 часов. После этого полученный раствор упарили на ротормом испарителе. Полученную смесь охладили до комнатной температуры, добавили 20 мл

дистиллированной воды и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Осадок отфильтровали, промыли дистиллированной водой и высушили в вакуумном эксикаторе над хлоридом кальция.

Выход 3,18 г (75%). Т.пл. 184-186 °С. R_f 0,48 (C1).

3.29. Синтез N-(6-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)- 2-фталимидоэтансульфонамида

В круглодонную колбу на 50 мл поместили 3 г (9,8 ммоль) имидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты и растворили его в 25 мл хлороформа. К полученному раствору добавили 2,24 г (9,8 ммоль) 2-амино-6-бромбензотиазола и кипятили (61,2°С) реакционную смесь с обратным холодильником в течение 13 часов. После этого полученный раствор упарили на роторном испарителе. Полученную смесь охладили до комнатной температуры, добавили 20 мл дистиллированной воды и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Осадок отфильтровали, промыли дистиллированной водой и высушили в вакуумном эксикаторе над хлоридом кальция.

Выход 3,51 г (71 %). Т.пл. 175-177°С. R_f 0,65 (C1).

3.30. Синтез N-(6-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)- 2-фталимидоэтансульфонамида

В круглодонную колбу на 50 мл поместили 3 г (9,8 ммоль) имидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты и растворили его в 25 мл хлороформа. К полученному раствору добавили 1,81 г (9,8 ммоль) 2-амино-6-хлорбензотиазола и кипятили (61,2°С) реакционную смесь с обратным холодильником в течение 13 часов. После этого полученный раствор упарили на роторном испарителе. Полученную смесь охладили до комнатной температуры, добавили 20 мл дистиллированной воды и перемешивали в течение 30 мин при комнатной

температуре. Осадок отфильтровали, промыли дистиллированной водой и высушили в вакуумном эксикаторе над хлоридом кальция.

Выход 3,23 г (78 %). Т.пл. 166-168 °С. R_f 0,65 (C1).

3.31. Синтез *N*-(1,3-бензотиазол-2-ил)-2-аминоэтансульфонамида

В плоскодонную колбу на 25 мл поместили 3 г (7,75 ммоль) *N*-(1,3-бензотиазол-2-ил)-2-фталимидоэтансульфонамида и растворили его в 10 мл спирта этилового. Добавили в полученный раствор 0,40 мл (0,39 г, 7,75 ммоль) гидразина моногидрата и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 98 часов. После этого реакционную смесь охладили до 0°С и отфильтровали выпавший осадок. Фильтрат упарили на роторном испарителе. Выход 1,49 г (75 %), R_f 0,45 (C1), Т. пл 110-112°С.

3.32. Синтез *N*-(6-метил-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-аминоэтансульфонамида

В плоскодонную колбу на 25 мл поместили 3 г (7,48 ммоль) *N*-(6-метил-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-фталимидоэтансульфонамида и растворили его в 10 мл спирта этилового. Добавили в полученный раствор 0,4 мл (0,37 г, 7,48 ммоль) гидразина моногидрата и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 98 часов. После этого реакционную смесь охладили до 0°С и отфильтровали выпавший осадок. Фильтрат упарили на роторном испарителе. Выход 1,48 г (73 %), R_f 0,40(C1), Т. пл 124-126°С.

3.33. Синтез *N*-(6-изопропил-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-аминоэтансульфонамида

В плоскодонную колбу на 25 мл поместили 3 г (7,0 ммоль) *N*-(6-

изопропил-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-фталимидоэтансульфонамида и растворили его в 10 мл спирта этилового. Добавили в полученный раствор 0,36 мл (0,35 г, 7,0 ммоль) гидразина моногидрата и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 98 часов. После этого реакционную смесь охладили до 0°C и отфильтровали выпавший осадок. Фильтрат упарили на роторном испарителе. Выход 1,47 г (71 %), R_f 0,38 (C1), Т. пл 99-100 °С.

3.34. Синтез *N*-(6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)- 2-аминоэтансульфонамида

В плоскодонную колбу на 25 мл поместили 3 г (7,2 ммоль) *N*-(6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-фталимидоэтансульфонамида и растворили его в 10 мл спирта этилового. Добавили в полученный раствор 0,37 мл (0,36 г, 7,2 ммоль) гидразина моногидрата и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 98 часов. После этого реакционную смесь охладили до 0°C и отфильтровали выпавший осадок. Фильтрат упарили на роторном испарителе. Выход 1,47 г (70 %), R_f 0,43 (C1), Т. пл 117-119 °С.

3.35. Синтез *N*-(6-нитро-1,3-бензотиазол-2-ил)- 2-аминоэтансульфонамида

В плоскодонную колбу на 25 мл поместили 3 г (6,9 ммоль) *N*-(6-нитро-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-фталимидоэтансульфонамида и растворили его в 10 мл спирта этилового. Добавили в полученный раствор 0,45 мл (0,345 г, 6,9 ммоль) гидразина моногидрата и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 98 часов. После этого реакционную смесь охладили до 0°C и отфильтровали выпавший осадок. Фильтрат упарили на роторном испарителе. Выход 1,1,47 г (70 %), R_f 0,33 (C1), Т. пл 141-143 °С.

3.36. Синтез *N*-(6-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)- 2-аминоэтансульфонамида

В плоскодонную колбу на 25 мл поместили 3 г (6,4 ммоль) *N*-(6-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-фталимидоэтансульфонамида и растворили его в 10 мл спирта этилового. Добавили в полученный раствор 0,33 мл (0,32 г, 6,4 ммоль) гидразина моногидрата и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 98 часов. После этого реакционную смесь охладили до 0°C и отфильтровали выпавший осадок. Фильтрат упарили на роторном испарителе. Выход 1,51 г (70%), R_f 0,49 (C1), Т. пл 136-138°C.

3.37. Синтез *N*-(6-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)- 2-аминоэтансульфонамида

В плоскодонную колбу на 25 мл поместили 3 г (7,1 ммоль) *N*-(6-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-фталимидоэтансульфонамида и растворили его в 10 мл спирта этилового. Добавили в полученный раствор 0,45 мл (0,355 г, 7,1 ммоль) гидразина моногидрата и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 98 часов. После этого реакционную смесь охладили до 0°C и отфильтровали выпавший осадок. Фильтрат упарили на роторном испарителе. Выход 1,45 г (70 %), R_f 0,49 (C1), Т. пл 128-130°C.

3.38. Исследование гидролитической устойчивости азолидов 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты

Исследование кинетики гидролиза гетероциклических производных осуществляли потенциометрически при комнатной температуре с использованием потенциометра Hanna Instruments pH=11, откалиброванного по

стандартным буферным растворам. Применяли комбинированный стеклянный электрод со встроенным электродом сравнения.

Для исследования использовали растворы исследуемых веществ в системе ацетонитрил – вода. Для приготовления смеси использовали бидистиллированную воду и ацетонитрил марки ЧДА. Через равные промежутки времени (1 мин) измеряли рН раствора, меняющегося во времени из-за выделения в результате гидролиза 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты, количество которой эквивалентно количеству прореагировавшего имидазолида.

ВЫВОДЫ

1. Впервые осуществлен синтез имидазолида, 2-метилимидазолида, 2-изопропилимидазолида, 4-метилимидазолида, бензимидазолида и 1,2,4-триазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты. Структура полученных соединений подтверждена методами ИК и ^1H ЯМР спектроскопии, состав – данными элементного анализа.

2. Впервые изучен механизм синтеза азолидов 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты на примере взаимодействия 2-фталимидоэтансульфонилгалогенидов и *N*-триметилсилилимидазола с использованием метода DFT/PBE в базисном наборе 3z. Показано, что первой стадией реакции 2-фталимидоэтансульфонилгалогенидов и *N*-триметилсилилимидазола является нуклеофильная атака незамещенным азотным центром *N*-триметилсилилимидазола атома серы соответствующего сульфонилгалогенида с одновременным разрывом связи S–Cl и формированием промежуточного интермедиата, представляющего собой тесную ионную пару галогенаниона и катион-делокализованного дизамещенного имидазольного гетероцикла с сохранившейся связью N–Si и вновь образованной ковалентной связью N–S. второй стадией реакции 2-фталимидоэтансульфонилгалогенидов и *N*-триметилсилилимидазола является миграция галогенаниона с позиции в тесной ионной паре, получающейся при первой стадии реакции, на кремниевый центр с одновременным разрывом связи N–Si (что можно классифицировать как ипсо-замещение) и формированием продуктов реакции – имидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты и триметилгалогенсилана.

3. Изучена взаимосвязь структуры азолидов 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты с их реакционной способностью в реакциях нуклеофильного замещения, в частности в реакции нейтрального гидролиза методом DFT/B3LYP в базисном наборе 6-31G(d). Показано, что реакционная способность данных соединений уменьшается в ряду:

$\text{Phttau-1,2,4-Tri} > \text{PhttauIm} > \text{Phttau-4-MeIm} > \text{Phttau-2-MeIm} > \text{Phttau-2-} \\ i\text{PrIm} > \text{PhttauBzIm}$

и зависит от следующих факторов:

- 1) полная энергии молекулы.
- 2) дипольный момент.
- 3) количество атомов азота в азольном цикле.
- 4) природа заместителя в азольном цикле.
- 5) положение заместителя в азольном цикле.

4. Исследована потенциометрическим методом гидролитическая устойчивость синтезированных соединений в реакциях гидролиза в нейтральной водной среде в условиях реакций псевдопервого порядка. Показано, что реакционная способность данных соединений уменьшается в ряду:

$\text{Phttau-1,2,4-Tri} > \text{PhttauIm} > \text{Phttau-4-MeIm} > \text{Phttau-2-MeIm} > \text{Phttau-2-} \\ i\text{PrIm} > \text{PhttauBzIm},$

что согласуется с результатами квантово-химических расчетов.

5. Впервые осуществлен синтез *N*-(6-*R*-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-фтал-имидоэтансульфонамидов и *N*-(6-*R*-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-аминоэтан-сульфонамидов. Структура полученных соединений подтверждена методами ИК и ^1H ЯМР спектроскопии, состав – данными элементного анализа.

6. С использованием программы PASS Professional 2014 рассчитаны вероятности возможных видов биологической активности для синтезированных соединений. Показано, что имидазолид и 2-изопропилимидазолид 2-фтал-имидоэтансульфоновой кислоты, а также *N*-(1,3-бензотиазол-2-ил)-, *N*-(6-метил-1,3-бензотиазол-2-ил)- и *N*-(6-изопропил-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-аминоэтансульфонамиды обладают достаточно высокими вероятностями проявления активности при лечении респираторного синдрома и ингибирования карбоксипептидазы при синтезе мурамоилпептида, альдегидоксидазы, НАДФ-оксидазы и других ферментов.

СПИСОК БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ИСТОЧНИКОВ

1. Ярцев Е.И., Гольдберг Е.Д., Коменников Ю.А. Таурин (фармакологические и противолучевые свойства). М.: Медицина. 1975. 158 с.
2. Отчет по доклиническим исследованиям высокоочищенной субстанции 2-аминоэтансульфоновой кислоты и ее готовой лекарственной формы «таблетки таурина». Мн. ЦГР НИОКР. 1996. 111 с.
3. Уайт А. и др. Основы биохимии. В 3 томах. М.: Мир. 1981. 1878 с.
4. Вельтищев Ю.Е., Бочков Н.П. Наследственная патология человека. Том 2 М.: АМН СССР. 1992. 259 с.
5. Кон Р.М. , Рот К.С. Ранняя диагностика болезней обмена веществ. М.: Медицина. 1986. 147 с.
6. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. М.: Мир. 1998. 750 с.
7. Гараева О.И. Характер изменения содержания свободных аминокислот в крови и моче спортсменов – пловцов при стрессе: Диссертация кандидата биологических наук. Кишинев. 2008. 147 с.
8. Jacobsen J. G. Taurine: occurrence biosynthesis, metabolic fate and physiological role in mammals. Kobenhaum: Nyt. Nord. Torlag. 1968. 150 p.
9. Рубаняк Н.Ю. Булычев Э.Ю. проблемы и перспективы промышленного синтеза 2-аминоэтансульфоновой кислоты (таурина).// Вестник МИТХТ. 2010. Т.5. № 3. С. 79-81.
10. Соболева А.В. Разработка основ технологии получения таурина из кератиносодержащего сырья: Диссертация кандидата химических наук. М. 2004. 166 с.
11. Нефедов Л.И. Таурин: биохимия, фармакология, медицинское применение. / Л.И. Нефедов. НАН Беларуси. Институт биохимии: Гродно. 1999. 145 с.
12. Пат. 2066312 РФ МКИ С07С309/14, С25В3/10. Способ получения 2-аминоэтансульфоновой кислоты / Нестерова Е. И., Конарев А. А., Кочеткова М. Г., Помогаева Л. С., Фельдман Б. М., Прохода Е. Ф.,

- Заболоцкий В. В. (РФ). – Заявка 4951139/04 от 27.06.1991; опубл. 10.09.1996, бюл.15/2002.
13. Al-Bekairi A.M. Effect of hypoxia and/or cold stress on plasma and brain amino acids in rat. // Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1989. Vol.64. P. 289-297.
 14. Chen X.C., Pan Z.L., Liu D.S., Han X. Effect of taurine on human fetal neuron cells: proliferation and differentiation. // Adv. Exp. Med. Biol. 1998. Vol. 442. P.397-403.
 15. El Idrissi A., Boukarrou L., Splavnyk K., Zavyalova E. et al. Functional implication of taurine in aging. //Adv Exp Med Biol. 2009. Vol. 643. P.199-206.
 16. Engel J.M., Muhling J., Weiss S. et al. Relationship of taurine and other amino acids in plasma and in neutrophils of septic trauma patients. //Amino Acids. 2006. Vol.30. P. 87-94.
 17. Lima L., Obregon F., Cubillos S. et al. Taurine as a micronutrient in development and regeneration of the central nervous system. // Nutritional Neuroscience. 2001. Vol. 4. P. 439-43.
 18. Sinha M., Manna P., Sil P.C. Taurine protects the antioxidant defense system in the erythrocytes of cadmium treated mice. // BMB Reports. 2008. Vol. 41. P. 657–63.
 19. Azuoma I., Halliwell B., Haey B.M. The antioxidant action of taurine, hypotaurine and their precursors. //Biochem.J. 1988. V.256, N.1. P.251-255.
 20. Hayes K.C., Sturman J.A. Taurine in metabolism. // Ann. Rev. Nutr. 1981. V. 1. P.401-425.
 21. Huxtable R.J. Physiological action of taurine. // Physiol. Rev. 1992. V.72. P.101-163.
 22. Nara Y., Yamori Y., Lovenberg W. Effect of dietary taurine on blood pressure in spontaneously hypertensive rats.// Biochemical Pharmacology. 1978. V. 27. P. 2689 – 2692.

23. Yamori Y., Nara Y., Ikeda K., Mizushima S. Is taurine a preventive nutritional factor of cardiovascular diseases or just a biological marker of nutrition?// *Adv. Exp. Med. Biol.* 1996. V 403.
24. Yamori Y., Liu L., Ikeda K., Miura A., Mizushima S., Miki T., Nara Y. Distribution of twenty – four hour urinary taurine excretion and association with ischemic heart disease mortality in 24 populations of 16 countries: result from the WHO – CARDIAC study.// *Hypertension Research.* 2001. Vol.24. P. 453-457.
25. Yamori Y., Liu L., Mori M., Sagara M., Murakami S., Nara Y., Mizushima S. Taurine as the sulfonamide factor for the longevity of the Japanese revealed by a world – wide epidemiological survey.// *Adv. Exp. Med. Biol.* 2009. Vol. 643. P. 13-25.
26. Chen S.W., Chen Y. X., Shi J, Lin Y., Xie W. F. The restorative effect of taurine on experimental nonalcoholic steatohepatitis.// *Digestive Diseases and Sciences.* 2006. Vol. 51. P. 2225-2234.
27. Нефёдов Л.И. Формирование фонда свободных аминокислот и их производных в условиях метаболического дисбаланса: Автореф. дисс. д-ра медицинских наук. Минск. 1993. 225 с.
28. Kitani K., Ohta M., Kanai S. Tauroursodeoxycholate prevents biliary protein excretion induced by other bile salts in the rat. // *Amer. J. Physiol.* 1985. V.248. P.407-417.
29. Simmion A., Fleischer B., Fleischer S. Subcellular distribution of bile acids bile salts and taurocholate binding sites in rat liver. // *Biochem. J.* 1984. V.23, N.26. P.6459-6466.
30. Yamori Y. Hypertension and biological dietary markers in urine and blood: a progress report from the CARDIAC study group. // Yamori Y., Strasser T. *New horizons in preventing cardiovascular disease.* Elsevier. Amsterdam. 1989. P. 111-126.
31. Yamori Y., Taguchi T., Hamada A., Kunimasa K., Mori M., Mori H. Таурин в

норме и патологии: результаты экспериментальных и эпидемиологических исследований.// Российский кардиологический журнал. 2010. № 6. С. 67-78.

32. Dorvil N.P., Yousef I.M., Tuchweber B. Taurine prevents cholestasis induced by lithocholic acid sulfate in guinea pigs. // Amer. J. Clin. Nutr. 1983. V.37. N.2. P.221-232.
33. Nakashima T., Seto Y., Toshikazu N., Shima T., Iwai Y., Zeizo K., Okanque T., Kashima K. Calcium-associated cytoprotective effect of taurine on the calcium and oxygen paradoxes in isolated rat hepatocytes. // Liver .1990. V.10. P.167-172.
34. Naskalski J.W. Myeloperoxidase inactivation in the course of catalysis of chlorination of taurine. // Biochem. Biophys. Acta. 1977. V.485. P.291-300.
35. Gentile S., Bologna E., Terracina D., Angelico M. Taurine-induced diuresis and natriuresis in cirrhotic patients with ascites. // Life Sci. 1994. V.54. N.21. P.1585-1593.
36. Wang W. Y., Liaw K.Y. Effect of a taurine-supplemented diet on conjugated bile acids in biliary surgical patients. // J. Parenter. Enteral. Nutr. 1991. V.15, N.3. P.294-297.
37. Yamamoto S., Ohmoto K., Ideguchi S. Yamamoto R., Mitsui Y., Shimabara M., Iguchi Y., Ohumi T., Takatori K. Painful muscle cramps in liver cirrhosis and effects of oral taurine administration. // Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi. 1994. V.91, N.7. P.1205-1209.
38. Нефёдов Л.И. Проявления биологической активности таурина . // Весці АН Беларусі, сер. біол. наук. 1992. №3-4. С.99 - 106.
39. Нефёдов Л.И., Маслакова Н.Д., Цыркунов В.М. и др. Аминокислоты и их производные в патогенезе и лечении поражений печени //Весці АН Беларусі, сер. хим. наук. 1997. №2. С. 39-46.
40. Azuoma J., Sawamura A., Awata N. Usefulness of taurine in chronic congestive heart failure and its prospective application . // J. Circ. J.

1992. V.56, N.1. P.95-99.
41. Remme W.J. Congestive heart failure. Drug therapy: central or peripheral approach? //Cardiolgia. 1993. V. 38. N.12. P.51-59.
 42. Sato Y., Ogata E., Fujita T. Hypotensive action of taurine in DOCA-salt rats — involvement of sympathoadrenal inhibition and endogenous opiate . // Jpn. Circ. J. 1991. V.55, N.5. P.500-508.
 43. Воробохина Н.В., Кузнецова А.В. Место Дибикора® в терапии больных сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом. // Фарматека. 2012. №3. С.75-80.
 44. Yamori Y., Taguchi T., Namada A., Kunimasa K. //17-ый Международный съезд, посвященного изучению таурина. 14-19 декабря 2009 г., Флорида, США,.Материалы съезда. С.236.
 45. Зыкова Т.А., Стрелкова А.В., Зыков И.Н., Уледева Л.В. Изменения метаболизма и состояние репродуктивной функции при использовании дибикора у женщин с синдромом поликистозных яичников. // Фарматека. 2010. №3. С.79-85.
 46. Бакумов П.А., Шестопалова Е.Л. Клиническая эффективность таурина в комплексе лечении хронического гастрита и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с инфекцией. // Вестник ВолГМУ. 2008. №1. С.61-64.
 47. Sapronov N.S., Gavrovskaya L.K. Taurinamide derivatives – drugs with the metabolic type of action. // Adv. Exp. Med. Biol. 2006. V.6. P.509-513.
 48. Нефедов Л.И. Проявления биологической активности таурина. // Изв.АН Беларуси. Сер. биол. Наук. 1992. № 3-4, С.99-106.
 49. Сапронов Н.С., Гавровская Л.К., Крылова И.Б., Куликов С.В. . Синтез и антиаритмическая активность изопропиламид N-(1-метил-2-фенилэтил)-аминоэтансульфокислоты гидрохлорида. // Химико-фармацевтический журнал. 2007. Т.41. №11. С.19-21.
 50. Патент 2185159.РФ. Бюл. Изобрет. 2002. №20. С.44.

51. Abbenante J., Prager R. Potential GABA Receptor Antagonists. V. The Application of Radical Additions to Styrenes to Produce 2-Hydroxysaclofen.// Austr.J. Chem. 1992. V.45. P.1791-1800.
52. Askerman D., Heisen H. // J. Psiol. Chem. 1935. V.32. P.115-121.
53. Липина Э.С., Бодина Р.И., Ефимова Т.П., Новикова Т.А. // Химико-фармацевтический журнал. 1999. №4 С.27-29.
54. Гундаров И.А., Сухомлинов А.Б., Понаморёва А.М., Байкова Н.Н. Клинические и гемодинамические особенности ишемической болезни сердца у лиц с недостаточной массой тела.// Кардиология. 2003. №2. С.13-16.
55. Хныченко Л.К., Сапронов Н.С. Влияние производных таурина на показатели липидного и углеводного обмена при экспериментальной алиментарной дистрофии// Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2010. №3. С.38-40.
56. Торкунов П.А., Сапронов Н.С. Действие нового производного таурина при различных вариантах гипоксических состояний.// Экспериментальная и клин. фармакология. 2000. Т.63, №1. С.37-40.
57. Сапронов Н.С., Бульон В.В., Кузнецова Н.Н., Селина. Е.Н. // Экспериментальная и клин. фарм. 2005. Т.68, №6. С.45-48.
58. Хныченко Л.К., Бульон В.В., Сапронов Н.С., Кудряшова Н.И. Исследование терапевтических свойств нового производного таурина при хронической патологии печени.// Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2002. №1. С.6-8.
59. Andresen J. A., Grundmann A., Bester K. Organophosphorus flame retardants and plasticisers in surface water. // Sci .Total. Environ. 2004. V 332. №15. P.155 – 166.
60. Giordano C., Nalli M., Paradisi M.P., Sansone A., Lucente G., Spisani S. β -Peptidosulfonamides: for-Met-Leu-Phe-Ome analogues containing yaurine and chiral β -aminoethanesulfonic acid residues. // IL FARMACO. 2004. Vol. 59. P. 953 – 963.

61. Fauchi A.S. Infectious Diseases: Considerations for the 21st Century// Clin. Infect. Dis. 2001. Vol. 32. P. 675-685.
62. Projan S.J. Why is big Pharma getting out of antibacterial drug discovery?// Curr. Opin. Microbiol. 2003. Vol. 6. P. 427-430.
63. Van Heijenoort J. Recent advances in the formation of the bacterial peptidoglycan monomer unit. // Nat. Prod. Rep. 2001. Vol. 18. P. 503-519.
64. Green D.W. The bacterial cell wall as a source of antibacterial targets. // Expert. Opin. Ther. Targets. 2002. Vol. 6. P. 1-19.
65. Silver L.L. Novel inhibitors of bacterial cell wall synthesis. // Curr. Opin. Microbiol. 2003. Vol. 6. P. 431-438.
66. El Zoeiby A., Sanschagrin F., Levesque R.C. Structure and function of the Mur enzymes: development of novel inhibitors. // Mol. Microbiol. 2003. Vol. 47. P. 1-12.
67. Katz A.H., Caufield C.E. Structure-based design approaches to cell wall biosynthesis inhibitors. // Curr. Pharm. Des. 2003. Vol. 9. P. 857-866.
68. Humljan J., Kotnik M., Boniface A., Solmajer T., Urleb U., Blanot D., Gobec S. A new approach towards peptidosulfonamides: synthesis of potential inhibitors of bacterial peptidoglycan biosynthesis enzymes MurD and MurE.// Tetrahedron. 2006. Vol. 62. P. 10980-10988.
69. Obreza A., Gobec S. Recent advances in design, synthesis and biological activity of aminoalkylsulfonates and sulfonamidopeptides. // Curr. Med. Chem. 2004. Vol. 11. P. 3263–3278.
70. Paik S., White E. H. α -Aminosulfonopeptides as possible functional analogs of penicillin; evidence for their extreme instability. // Tetrahedron. 1996. Vol. 52. P. 5303–5318.
71. Moree W. J., van Gent L. C., van der Marel G. A., Liskamp R. M. J. Synthesis of peptides containing a sulfonamide or a sulfonamide transition-state isostere. // Tetrahedron 1993. Vol. 49. P. 1133–1150.
72. de Bont D. B. A., Sliedregt-Bol K. M., Hofmeyer L. J. F., Liskamp R. M. J.

- Increased stability of peptidesulfonamide peptidomimetics towards protease catalyzed degradation. // *Bioorg. Med. Chem.* 1999. Vol. 7. P. 1043–1047.
73. Schleifer K. H., Kandler O. Peptidoglycan types of bacterial cell walls and their taxonomic implications. // *Bacteriol. Rev.* 1972. Vol. 36. P. 407–477.
74. de Bont D. B. A., Dijkstra G. D. H., den Hartog J. A. J., Liskamp R. M. J. Solid – phase synthesis of peptidosulfonamide containing peptides derived from Leu-enkephalin. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996. Vol. 6. P. 3035–3040.
75. Gude M., Piarulli U., Potenza D., Salom B., Gennari C. A new method for the solution and solid phase synthesis of chiral β -sulfonopeptides under mild conditions. // *Tetrahedron Lett.* 1996. Vol. 37. P. 8589–8592.
76. Gennari C., Gude M., Potenza D., Piarulli U. Hydrogen-bonding donor/acceptor scales in β -sulfonamidopeptides. // *Chemistry-Eur. J.* 1998. Vol. 4. P. 1924–1931.
77. van Ameijde J., Liskamp R. M. J. Peptidomimetic building blocks for the synthesis of sulfonamide peptoids. // *Tetrahedron Lett.* 2000. Vol. 41. P. 1103–1106.
78. Brouwer A. J., Monnee M. C. F., Liskamp R. M. J. An Efficient Synthesis of *N*-Protected β -Aminoethanesulfonyl Chlorides: Versatile Building Blocks for the Synthesis of Oligopeptidosulfonamides. // *Synthesis.* 2000. P. 1579–1584.
79. de Jong R., Rijkers D. T. S., Liskamp R. M. S. Automated solid-phase synthesis and structural investigation of β -peptidosulfonamides and β -peptidosulfonamide / β -peptide hybrids: β -peptidosulfonamide and β -peptide foldamers are two of a different kind. // *Helv. Chim. Acta.* 2002. Vol. 85. P. 4230–4243.
80. Humljan J., Gobec S. Equilibration of cis – and trans-2-t-butyl-4-hydroxycyclohexanone. // *Tetrahedron Lett.* 2005. Vol. 46. P. 4069–4072.
81. Sadaghiani, A. M.; Verhelst, S. H. L.; Bogoy, M. // *Curr. Opin. Biol.* 2007. Vol. 11, P. 20–28.

82. Brouwer A.J., Ceylan T., van der Linden T., Liskamp R.M.J. Synthesis of β -aminoethanesulfonyl fluorides or 2-substituted taurine sulfonyl fluorides as potential protease inhibitors. // Tetrahedron Lett. 2009. Vol. 50. P. 3391-3393.
83. Segall Y., Quistad G. B., Nomura, D. K., Casida J. E. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003. Vol. 13. P. 3301–3303.
84. Dubbaka S. R., Vogel P. // Tetrahedron 2005. Vol. 61. P. 1523–1530.
85. Segall Y., Quistad G. B., Casida J. E. // Synth. Commun. 2003. Vol. 33. P. 2151–2159.
86. Andersen L., Sungman L.-O., LINDEN I.-B., Kontro P., Oja S.S. Synthesis and anticonvulsant properties of some 2-aminoethanesulfonic acid (taurine) derivatives. // Journal of Pharmaceutical Sciences. 1984. Vol. 73. № 1. P. 106 – 108.
87. Oja S.S., Lehtinen I., Lahdesmaki P. // Q. J. Exp. Physiol. 1976. Vol. 61. P. 133.
88. Lahdesmaki P., Oja S.S. // J. Neurochem. 1973. Vol. 20. P. 1411.
89. Humljan J., Gobec S. Synthesis of N-phthalimido β -aminoethanesulfonyl chlorides: the use of thionyl chloride for a simple and efficient synthesis of new peptidosulfonamide building blocks. // Tetrahedron Lett. 2005. Vol. 46. P. 4069-4072.
90. Moree W. J. , van der Marel G.A., Liskamp R.M.J. // J. Org. Chem. 1995. Vol. 60. P. 5157-5169.
91. Moree W. J. , van der Marel G.A., Liskamp R.M. J. // Tetrahedron Lett. 1991. Vol. 32. P. 409-412.
92. Frankel M., Moses P. // Tetrahedron. 1960. Vol. 9. P. 289-294.
93. Kircheldorf R.H., Leppert E. // Synthesis. 1976. P. 43-45.
94. Linden L.-B., Gothoni G., Kontro P., Oja S.S. Anticonvulsant activity of 2-phthalimidoethanesulfonamides: new derivatives of taurine. // Neurochemistry international. 1983. Vol. 5. № 3. P. 319-324.
95. Пурьгин П.П. Реакционная способность N,N'-ацилдиазолов. // В сб.

- Строение и свойства молекул. Куйбышев: 1980. С.103 – 116.
96. R. Winter. // *Acta Biol. Med. Ger.* 1973. Vol. 30. P. 555-561.
 97. E. S. Selezneva, Z. P. Belousova, L. A. Gusak, E. A. Zvyagina, P. P. Purygin. // *Khim.-Farm. Zh.* 1992, Vol. 26. P. 59-62.
 98. K. Halwe S. K., Srivastava J. // *Indian Chem. Soc.* 1995. Vol. 72. P. 59-61.
 99. U. T. Bhalerao, S. N. Mathur, S. Nagabhushan Rao, *Synth. Commun.* 1992, 22, 1645-1649.
 100. T. A. McDonald, S. Waidyanatha, S. M. Rappaport, *Carcinogenesis* 1993, 14, 1927-1932.
 101. T. Gorski, T. J. Goehl, C. W. Jameson, B. J. Collins, J. Bursey, R. Moseman, J. *Chromatogr.* 1990, 509, 383-389.
 102. Purygin P.P., Dragunova A.V., Limareva L.V., Danilchenko A.P. Synthesis and immunocorrector activity of aromatic sulfonic acid azolides.// *Pharm. Chem. J.* 1998. Vol. 32. № 5. P.
 103. Пурыгин П.П., И.А. Потапова и др. Синтез и антибактериальная активность азолидов 2-нафталинсульфокислоты.// *Хим.-фарм. журнал.* 2002. № 1. С. 16-17.
 104. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков. Министерство Здравоохранения СССР. Москва : 1983. С 16.
 105. Потапова И.А., Пурыгин П.П. и др. Синтез и биологическая активность азолидов алифатических и ароматических сульфокислот. // *Хим.-фарм. журнал.* 2001. № 11. С. 5-7.
 106. H. A. Staab, K. Wendel, *Chem. Ber.* 1960, 93, 2902-2915.
 107. H. A. Staab, K. Wendel, *Liebigs Ann. Chem.* 1966, 694, 91-97.
 108. Staab H.A., Bauer H., Schneider K.M. *Azolides in Organic Synthesis and Biochemistry.* Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. 2002. P.502.

109. E. Vilkas, Bull. Soc. Chim. France 1978, 11-37-38.
110. J. F. O'Connell, H. Rapoport, J. Org. Chem. 1992, 57, 4775-4777.
111. C. Jozefczak, G. Bram, M. Vilkas, C. R. Acad. Sci., Ser. C 1970, 271, 553-556.
112. J. T. Drummond, G. Johnson, Tetrahedron Lett. 1988, 29, 1653-1656.
113. K. Hohenlohe-Oehringen, L. Call, Monatsh. Chem. 1968, 99, 1289-1300.
114. A. R. Katritzky, G. Zhang, J. Wu, Synth. Commun. 1994, 24, 205-216.
115. Liskamp R.M.J. // Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994. Vol. 33. P. 305-307.
116. Gante J. // Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994. Vol. 33. P. 1699-1720.
117. Giannis A., Kolter T. // Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1993. Vol. 32. P. 1244-1267.
118. Goodman M., Felix A., Moroder L., Toniolo C. Synthesis of peptides and peptidomimetics. Thieme: Stuttgart, New York. 2004.
119. Gennari C., Salom B., Potenza D., Williams A. // Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994. Vol. 33. P. 2067-2069.
120. Carson K. G., Schwender C.F., Shorf N.H. et al. // J. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997. Vol. 7. P. 711-714.
121. Calcagani A., Ciattini P.G. et al. // Farmaco. 1999. Vol. 54. P. 673-677.
122. Юдахина Т.С., Морева Ю.В., Зарубин Ю.П., Пурыгин П.П. Синтез имидазолидов 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты. // Журнал органической химии. 2013. Т.49. С.947-948.
123. П.П. Пурыгин, Т.С. Юдахина. Синтез некоторых азолидов 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты. // Вестник СамГУ — Естественнонаучная серия. 2013. № 3. С. 134-139.
124. Winterbottom R., Clapp W., Mille W.H. Amides of pantoyltaurine // J. Am. Chem. Soc. 1947. Vol. 68. P. 1393-1401.
125. Birkofer L., Richter P., Ritter A. "Activierung" N-haltiger heterocyclen durch silylierung // Chem. Ber. 1960. Bd. 93. S. 2804-2809.
126. Курдюков А. И., Юдахина Т. С., Зарубин Ю. П., Пурыгин П. П. и Офицеров Е. Н. Квантово-химическое изучение элементарных актов

реакций 2-фталимидоэтансульфонилгалогенидов с *N*-триметилсилил-имидазолом. // Бутлеровские сообщения. 2013. Т. 36. № 11. С. 12-21.